



**GEORGES MENDES**

**TRADUÇÃO DE UM CAPÍTULO DO HARRISON'S  
PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução Especializada, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Susan Jean Howcroft, Professora Auxiliar do Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro



Dedico este trabalho à Rita, Elza, aos meus pais e irmã.



## **o júri**

presidente

**Professora Doutora Maria Teresa Murcho Alegre**  
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

**Professor Doutor António Carlos Matias Correia**  
Professor Catedrático da Universidade de Aveiro (arguente)

**Professora Doutora Susan Jean Howcroft**  
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro (orientadora).



## agradecimentos

“There’s a lot of people that require thanks for this, but...they need to have their names read out about as much as you need to hear a list of people you don’t know”

Alex Turner

Normalmente esta seria a minha reação a um segmento textual desta natureza.

Contudo, não posso deixar de exprimir o meu agradecimento mais profundo e sincero a todos aqueles que através da influência que exerceram (e exercem) na minha vida, permitiram não só que eu atingisse este objetivo académico, mas também que de uma forma ou outra moldaram a minha essência para que eu hoje seja um ser humano e não um mero veículo de transformação de oxigénio em dióxido de carbono.

Portanto, queria aqui deixar uma palavra de apreço e reconhecimento à minha namorada Rita, à sua e “minha” mãe, Elza, aos meus pais e também à minha irmã, por razões que as palavras não conseguem expor com a devida justiça. Um muito obrigado à Professora Doutora Susan pela sua dedicação, paciência e apoio incondicional ao longo deste projeto, redefinindo de forma exemplar o conceito de orientadora a cada intervenção.





**palavras-chave**

Tradução Especializada, Aterosclerose, Saúde e Ciências da Vida

**resumo**

No âmbito do Mestrado em Tradução Especializada, vertente Saúde e Ciências da Vida, este projeto procura explorar a metodologia e a problemática associada à atividade tradutológica, através da realização de uma tradução de um capítulo da obra Harrison's Principles of Internal Medicine, subordinado ao tema da Aterosclerose, explorando a patogenia, prevenção e tratamento daquela que é uma das principais causas de mortalidade nos países ocidentais.

Além da tradução, este projeto consiste também na análise de todos os processos ultrapassados antes de se iniciar a tradução, durante e após a sua conclusão.



**keywords**

Specialised Translation, Atherosclerosis, Health and Life Sciences

**abstract**

In the context of Specialised Translation, this project seeks to explore the methodology and problems associated with the translational activity, through the translation of a chapter from Harrison's Principles of Internal Medicine, under the subject of Atherosclerosis, exploring the patogeny, prevention and treatment of one of the leading causes of death in western countries. Additionally to the translation, this project also includes the analysis of all processes undergone before, during and after the translation was completed.



# Índice

Lista de Figuras e Tabelas .....	15
1.Introdução.....	17
1.1 Escolha do texto:.....	20
1.2 Sobre a obra, capítulo e autor:.....	21
1.3 Objetivos: .....	22
1.4 O que é a Aterosclerose? .....	24
Sintomas .....	26
Fatores de risco .....	27
Prevenção e tratamento .....	27
2.Pormenores técnicos .....	29
3.Pré-tradução .....	33
3.1 Leitura inicial .....	35
3.2 Objetivo do texto .....	37
3.3 Público-alvo .....	38
3.4 Ferramentas de Apoio à Tradução.....	39
3.5 Metodologia de tradução.....	41
4.Tradução .....	43
4.1 Computer Aided Translation Tool.....	46
4.2 Problemas encontrados .....	48
5.Revisão .....	53
6.Conclusão .....	59
7.Bibliografia .....	63
Recursos online .....	65
Anexos.....	69



## **Lista de Figuras e Tabelas**

Fig.1 – Vista transversal de uma artéria com pormenor do seu estado normal e com aterosclerose. – Pág.24

Fig.2 – Conjunto de recursos *online* mais utilizados. – Pág. 38

Tabela 1 – vantagens e desvantagens das ferramentas de apoio à tradução. – Pág. 44-45





# **1.Introdução**



## 1. Introdução:

A presente dissertação, realizada no âmbito do Mestrado em Tradução Especializada, vertente Saúde e Ciências da Vida, consiste num projeto de tradução acompanhado da respetiva análise e comentário. Um projeto pode ser definido, de uma forma geral, como um conjunto de atividades e tarefas não repetitivas e planificadas, sequencialmente independentes, mas complexas e interligadas, realizadas de acordo com especificações técnicas pré-determinadas, de forma a atingir objetivos. No seio da tradução esta definição também se aplica, embora com as especificidades da atividade, tal como Matis (2010: 5) refere:

La traduction ne se borne généralement pas à traduire un document, mais s'accompagne souvent de diverses tâches, notamment administratives.

Os projetos de tradução são compostos, essencialmente, por duas partes: uma componente prática, ou seja, um objeto final que se desenvolve e uma componente refletiva, que consiste na análise, crítica e autoavaliação do trabalho que se desenvolveu. Aliando todos os conhecimentos teóricos, adquiridos ao longo da Licenciatura e Mestrado em tradução, a uma forte componente prática, correspondente à criação do projeto, tradução e revisão do texto, pode afirmar-se que um projeto com estas características constitui uma excelente forma de finalizar um percurso académico, construindo uma ponte entre a teoria e a prática que permite não só obter mérito académico, mas também preparar o lançamento de uma carreira profissional, graças às capacidades tradutológicas e de gestão que a preparação de um projeto desta magnitude oferece ao mestrando.

## 1.1 Escolha do texto:

Considerando a vertente de especialização do Mestrado, que é a Saúde e as Ciências da Vida, o texto escolhido para este projeto, que naturalmente dita o foco do mesmo, teria de se inserir nessa mesma área, tendo portanto de se proceder à escolha do mesmo considerando que o resultado dessa escolha deveria ser um produto que pudesse ser transformado num projeto e comentário subordinado à temática supracitada.

A língua do texto original também foi uma questão que mereceu o devido escrutínio. Ao longo do percurso académico, as línguas de trabalho foram sempre o Inglês e o Francês, o que significa que o texto a ser escolhido teria de ter como língua original uma destas e ser passível de ser traduzido, naturalmente, para Português (europeu), que é a minha língua materna e portanto onde podem residir melhores garantias de obtenção de uma tradução de maior qualidade. Como o Inglês é a língua com maior presença ao nível das publicações existentes, sendo também a mais utilizada na própria investigação, os textos em inglês acabam por ser mais relevantes e mais patentes que aqueles noutras línguas. Uma vez ponderados os factos, a língua com a qual se optou trabalhar foi o Inglês.

Ou seja, a linha de pensamento aquando da escolha do documento foi procurar um texto que além de estar de acordo com as especificidades exigidas em termos de tamanho e tipo de documento, fosse da área de estudos em questão e cuja tradução tivesse uma função para além deste projeto.

Por estas razões foram contactadas algumas pessoas da Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, alunos e docentes, com o intuito de se chegar a um texto que, respeitasse os critérios acima estabelecidos e fosse portanto uma possibilidade para ser utilizado neste projeto.

O texto selecionado para este projeto é parte integrante da 18ª edição da obra *Harrison's Principles of Internal Medicine*, sendo esta uma obra de extrema relevância no seio da comunidade académica da área de estudos da Saúde. Tratando-se de uma obra com um tamanho considerável, excessivo para um projeto desta natureza, teve de ser feita uma seleção parcial de

forma a obter um texto com um tamanho adequado ao objetivo pretendido. Após consultar o possível público-alvo da tradução, chegou-se à conclusão de que entre todos os capítulos da obra, o capítulo dedicado à aterosclerose seria um dos quais a sua tradução teria maior relevância. Em Portugal, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte, com particular incidência sobre as complicações resultantes da aterosclerose, como o enfarte do miocárdio, que leva à morte de cerca de 8000 portugueses por ano, ou o AVC, cuja taxa de mortalidade situa-se no dobro da do enfarte do miocárdio. Justifica-se, por estas razões, a tradução de um texto académico que tenha como assunto esta temática, podendo até afirmar-se que a existência de materiais em português subordinados à área da saúde é de extrema importância. Portanto, foi selecionado o capítulo 241 do *Harrison's Principles of Internal Medicine*, que se denomina *The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis* e que, tal como o nome indica, o texto expõe a patogenia, prevenção e tratamento da aterosclerose.

Além das questões enumeradas acima, outro dos requisitos a ter em conta para a escolha do texto era a não existência de uma tradução prévia do documento a ser escolhido. Embora seja habitual existirem “re-traduições” de textos da área científica e as mesmas sejam muito importantes, devido às constantes atualizações que a área sofre, para o âmbito deste projeto, não era algo desse género que se pretendia realizar. Existe de facto uma tradução em português da obra *Harrison's Principles of Internal Medicine*, contudo, trata-se de uma tradução na variante brasileira da língua portuguesa e considerada inutilizável pelas pessoas contactadas, revelando ainda mais pertinência da necessidade de se realizar uma tradução para português europeu.

## **1.2 Sobre a obra, capítulo e autor:**

O livro *Harrison's Principles of Internal Medicine* é uma obra de referência no campo da Saúde. A sua primeira edição data de 1950 e desde então tem sido uma das obras mais utilizadas no seio académico, a nível mundial, para a transmissão de conhecimentos relativos à medicina interna. Ao longo das suas 19 edições, ascendeu à primeira posição como referência bibliográfica

através do reconhecimento pelo seu elevado poder de síntese e pormenor, constantes atualizações e rigor científico.

O capítulo 241, *The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis*, procura expor toda a temática à volta da aterosclerose, desde as razões por detrás da patologia, a sua prevenção e por fim como proceder ao tratamento de casos diagnosticados. Esta doença do foro cardiovascular caracteriza-se por uma acumulação da matéria gorda por baixo do revestimento interno da parede arterial. Pode afetar praticamente todas as partes do corpo e é a principal causa de morte na maioria dos países ocidentais.

Este capítulo foi redigido pelo Dr. Peter Libby, um dos investigadores mais reconhecidos da área da Aterosclerose, atualmente responsável pelo departamento de medicina cardiovascular no hospital Brigham and Women's em Boston, Massachusetts, nos Estados Unidos da América. Os conceitos que surgiram da sua investigação mudaram a forma como a origem da aterosclerose, assim como os mecanismos que a despoletam, eram compreendidos, permitindo dessa forma prever os acontecimentos relacionados com esta doença a tempo de poder ser administrada a terapia adequada para evitar as consequências mais nefastas que esta patologia pode exercer.

### **1.3 Objetivos:**

A tradução é uma atividade com um propósito, é a transposição do significado de um segmento textual numa determinada língua de partida para o seu equivalente na língua de chegada. Portanto, o objetivo geral de qualquer tradução é comunicar a “mensagem” do texto de partida aos recetores do texto de chegada. Para efeitos deste documento, e considerando o seu público-alvo (que será discutido mais à frente), esta “mensagem” deve ser transmitida de forma extremamente fiel ao texto original, e todos os dados devem ser transpostos para a língua de chegada com enorme exatidão, uma vez que, quando se trata de textos com elevado grau de especificidade, como é o caso deste documento e outros ligados à área da saúde, os seus leitores não podem estar sujeitos a ambiguidade. A interpretação da “mensagem” deste género textual deve ser

simples, clara e facilitada pela fluidez do texto. Portanto, o grande objetivo desta tradução é oferecer um texto de chegada que possa ser utilizado pelo seu público com a mesma facilidade que o original é utilizado pelo seu respetivo público.

No contexto deste projeto em particular, além deste objetivo primário, podem reconhecer-se outros de natureza mais específica. Academicamente, o objetivo deste projeto passa por aprimorar e consolidar todas as competências tradutológicas adquiridas até ao momento da sua realização, no sentido em que se trata do culminar de um ciclo de estudos em que é exigida uma capacidade de trabalho que combine todos os conhecimentos adquiridos ao longo da carreira académica, com o propósito de produzir a melhor tradução possível, juntamente com uma autorreflexão que desenvolverá a capacidade autocrítica, uma componente extremamente importante e útil na vida profissional. Ainda a nível pessoal este projeto tem também o objetivo de providenciar um conhecimento aprofundado da terminologia e características textuais utilizadas na escrita técnica da área da saúde, não só na língua de partida mas igualmente na língua de chegada. Quanto à tradução propriamente dita, o seu objetivo principal é fornecer à comunidade docente e discente da área da saúde, uma tradução em português europeu de um dos capítulos daquela que é a sua principal obra de referência, o *Harrison's Principles of Internal Medicine*. O intuito por detrás da tradução é facilitar de alguma forma o estudo e a compreensão desta temática para quem, de outra forma, seria obrigado a ler, interpretar, estudar e até mesmo ser avaliado através de um texto redigido numa língua diferente da sua língua materna.

Nas áreas especializadas e técnicas, nomeadamente na área da saúde, os profissionais e os estudantes (que serão os futuros profissionais), devido à falta de disponibilidade de material de qualidade certificada na língua portuguesa, principalmente na vertente europeia, tiveram de desenvolver as suas capacidades linguísticas em inglês, de forma a conseguirem acompanhar a investigação que vai sendo publicada e de forma a contornar a não existência de traduções de obras de extrema relevância no seu percurso académico. Contudo, existindo equivalentes em português europeu das obras bibliográficas, pelo menos as que são consideradas mais importantes, certamente haveria preferência na consulta das mesmas, em detrimento da versão original. Naturalmente que não será um projeto desta

dimensão que abrirá caminho a um novo mercado de tradução dentro desta área de estudos, até porque a velocidade e capacidade de tradução dificilmente acompanharia a velocidade e capacidade de publicação de novos materiais, porém, poderá ser um pequeno passo na percepção coletiva de uma necessidade de obter traduções em português europeu de textos relevantes para a formação e aprendizagem dos profissionais da área da saúde. Portanto, através da produção de uma tradução de boa qualidade, o intuito deste trabalho é, não só facilitar o estudo e a compreensão desta temática em particular como já foi anteriormente mencionado, mas também tentar de alguma forma criar hábitos de leitura em português no seio da comunidade académica e profissional ligada à área da saúde.

#### **1.4 O que é a Aterosclerose?**

Para melhor compreender a temática do texto e para iniciar o reconhecimento terminológico, é essencial proceder à definição da mesma. Dada a forte presença desta doença na sociedade atual, existe uma grande variedade de materiais disponível para consulta que auxiliam a uma rápida familiarização e compreensão da problemática e que vão desde publicações (de investigação e não só) a conteúdos multimédia. Após essa pesquisa, efetuada em *websites* de origem certificada e fidedigna, optou-se por utilizar esta definição, adaptada do Manual Merck, um *website* especializado que se autodenomina de biblioteca médica *online*, que sintetiza a informação e expõe de um modo geral e simplificado o que é a doença, quais são os seus sintomas e como se pode prevenir o seu aparecimento.

Aterosclerose é um termo geral que designa várias doenças nas quais se verifica espessamento e perda de elasticidade da parede arterial. A mais importante e a mais frequente destas doenças é a aterosclerose, na qual a substância gorda se acumula por baixo do revestimento interno da parede arterial.

A aterosclerose afeta as artérias do cérebro, do coração, dos rins, de outros órgãos vitais e dos braços e das pernas. Quando se desenvolve nas artérias que alimentam o cérebro (artérias carótidas), pode produzir-se um icto (também denominado acidente vascular cerebral); quando se desenvolve



nas artérias que alimentam o coração (artérias coronárias), pode produzir-se um enfarte do miocárdio.

Na maioria dos países ocidentais é a doença mais frequente e a causa principal de morte, representando o dobro das mortes por cancro e 10 vezes mais do que por acidentes. Apesar dos avanços médicos significativos, a doença das artérias coronárias (que é causada pela aterosclerose e que provoca os enfartes) e o icto aterosclerótico são responsáveis por mais mortes do que todas as outras causas juntas.

A aterosclerose inicia-se quando alguns glóbulos brancos, chamados monócitos, migram da corrente sanguínea para o interior da parede da artéria e transformam-se em células que acumulam substâncias gordas. Com o tempo, estes monócitos carregados de gordura acumulam-se e produzem espessamentos, distribuídos irregularmente pelo revestimento interno da artéria. Cada zona de espessamento (chamada placa aterosclerótica ou ateroma) enche-se de uma substância mole parecida com o queijo, formada por diversas substâncias gordas, principalmente colesterol, células musculares lisas e células de tecido conjuntivo. Os ateromas podem localizar-se em qualquer artéria de tamanho grande e médio, mas geralmente formam-se onde as artérias se ramificam (presumivelmente porque a turbulência constante destas zonas, que lesa a parede arterial, favorece a formação do ateroma).

As artérias afetadas pela aterosclerose perdem a sua elasticidade e, à medida que os ateromas crescem, tornam-se mais estreitas. Além disso, com o tempo, as artérias acumulam depósitos de cálcio e podem tornar-se frágeis e rebentar. Então, o sangue pode entrar num ateroma rebentado, aumentando o seu tamanho e diminuindo ainda mais o lume arterial. Um ateroma rebentado também pode derramar o seu conteúdo gordo e desencadear a formação de um coágulo sanguíneo (trombo). O coágulo estreita ainda mais a artéria e inclusive pode provocar a sua oclusão ou então desprende-se e passa ao sangue até chegar a uma artéria mais pequena, onde causará uma oclusão (embolia).

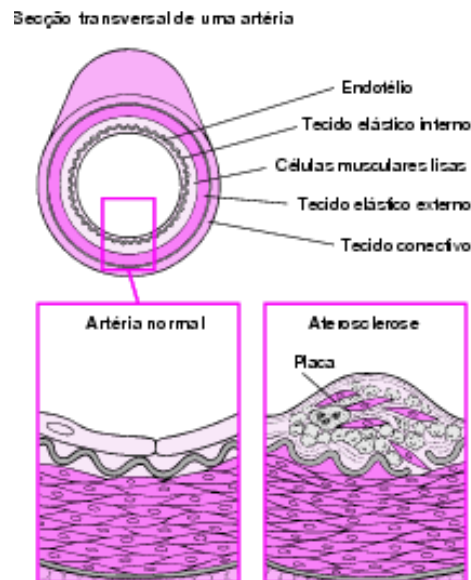


Fig.1 – Vista transversal de uma artéria com pormenor do seu estado normal e com aterosclerose.

## Sintomas

Geralmente, a aterosclerose não produz sintomas até estreitar gravemente a artéria ou causar uma obstrução súbita. Os sintomas dependem do local onde se desenvolve a aterosclerose: o coração, o cérebro, as pernas ou quase em qualquer parte do organismo.

Uma vez que a aterosclerose diminui de modo considerável o lumen de uma artéria, as zonas do organismo que esta alimenta podem não receber sangue suficiente e, como consequência, o oxigénio necessário. O primeiro sintoma do estreitamento de uma artéria pode ser uma dor ou uma câibra nos momentos em que o fluxo de sangue é insuficiente para satisfazer as necessidades de oxigénio. Por exemplo, durante um exercício, uma pessoa pode sentir dor no peito (angina), devido à falta de oxigénio no coração; ou, enquanto caminha, podem aparecer câibras nas pernas (claudicação intermitente) devido à falta de oxigénio nas extremidades. Estes sintomas desenvolvem-se gradualmente à medida que o ateroma aperta a artéria. No entanto, quando se verifica uma obstrução súbita, os sintomas aparecem imediatamente (por exemplo, quando um coágulo sanguíneo se encrava numa artéria).

## **Fatores de risco**

O risco de desenvolver aterosclerose aumenta com a hipertensão arterial, os altos valores de colesterol, o tabagismo, a diabetes, a obesidade, a falta de exercício e a idade avançada. Ter um ascendente que tenha desenvolvido aterosclerose numa idade ainda jovem também aumenta o risco. Os homens têm um maior risco de sofrer desta doença do que as mulheres, embora depois da menopausa o risco aumente nas mulheres e finalmente iguale-se ao dos homens.

As pessoas com homocistinúria, uma doença hereditária, desenvolvem ateromas com grande facilidade, sobretudo na idade juvenil.

A doença afeta muitas artérias, mas não as artérias coronárias que alimentam o coração. Pelo contrário, na hipercolesterolemia familiar hereditária, os valores extremamente elevados de colesterol no sangue provocam a formação de ateromas nas artérias coronárias muito mais do que nas outras artérias.

## **Prevenção e tratamento**

Para prevenir a aterosclerose, devem eliminar-se os fatores de risco controláveis, como os valores elevados de colesterol no sangue, a pressão arterial alta, o consumo de tabaco, a obesidade e a falta de exercício físico. Assim, dependendo dos fatores de risco específicos de cada pessoa, a prevenção consistirá em diminuir os valores de colesterol, diminuir a pressão arterial, deixar de fumar, perder peso e praticar exercício físico. Felizmente, tomar medidas para levar a cabo alguns destes objetivos ajuda a levar a cabo outros. Por exemplo, fazer exercício ajuda a perder peso, o que, por sua vez, ajuda a diminuir os valores do colesterol e da pressão arterial, do mesmo modo que deixar de fumar ajuda a baixar os valores do colesterol e da pressão arterial.

O hábito de fumar é particularmente perigoso para as pessoas que já têm um risco elevado de sofrer doenças cardíacas. Fumar cigarros diminui a concentração do colesterol bom, ou colesterol com lipoproteínas de alta densidade (HDL), e aumenta a concentração do colesterol mau, ou colesterol

com lipoproteínas de baixa densidade (LDL). O colesterol também aumenta o valor do monóxido de carbono no sangue, o que pode aumentar o risco de lesões do revestimento da parede arterial e, além disso, contrai as artérias já estreitadas pela aterosclerose e, portanto, diminui a quantidade de sangue que chega aos tecidos. Por outro lado, fumar aumenta a tendência do sangue a coagular, o que aumenta o risco de doença arterial periférica, doença das artérias coronárias, ictos e obstrução de um enxerto arterial depois de uma intervenção cirúrgica.

O risco que um fumador corre de desenvolver uma doença das artérias coronárias está diretamente relacionado com a quantidade de cigarros que fuma diariamente. As pessoas que deixam de fumar correm metade dos riscos das que continuam a fumar (independentemente de quanto tenham fumado antes de abandonar o hábito). Deixar de fumar também diminui o risco de morte após uma cirurgia de revascularização coronária (*bypass*) ou de um enfarte. Também diminui a incidência de doenças em geral e o risco de morte em doentes com aterosclerose em artérias diferentes das que alimentam o coração e o cérebro.

Definitivamente, o melhor tratamento para a aterosclerose é a prevenção. Quando a aterosclerose se torna suficientemente grave para causar complicações, devem tratar-se as próprias complicações (angina de peito, enfarte, arritmias, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, ictos ou obstrução das artérias periféricas) (Manual Merck [s.d.]).

## **2. Pormenores técnicos**



## **Pormenores técnicos**

Antes de se pensar sequer em dar início ao processo de tradução e respetiva análise, existe um conjunto de questões com as quais é necessário lidar e resolver de forma a poder avançar para a criação de um projeto desta natureza.

Uma dessas questões prende-se com a disponibilidade do texto original. Após a escolha do texto e neste caso em particular, a sua delimitação, surge um problema relativamente à forma como obter o texto, esse texto existe em formato digital ou somente em formato papel? Depois de o obter, será possível proceder à tradução do mesmo? A quem deve ser pedida uma autorização para o fazer? De que forma?

A obra encontra-se disponível tanto em formato digital como em papel. Após obtenção da versão digital da mesma, procedeu-se à extração do capítulo a ser traduzido por meio de um *software* de edição de texto.

Numa tentativa de obter permissão para proceder à tradução do capítulo em questão, o procedimento passou por entrar em contacto com a editora McGrawHill Education, que é a detentora dos direitos da obra original de onde foi retirado o capítulo. A forma de contacto possível surgiu na forma de um formulário *online* disponível no *website* da editora da obra e após preenchimento do mesmo, este foi enviado para deliberação por parte da entidade responsável. Após ter sido dispensado tempo suficiente para receção da resposta, a mesma não surgiu. Assim sendo, optou-se pelo contacto com o próprio autor do capítulo e passadas umas meras horas, estava assegurada a sua colaboração. Embora não tenha sido obtida uma autorização formal por parte da editora, foi tomada a decisão de prosseguir com a tradução com base no facto de que se trata de menos de 10% da obra completa e se destinar simplesmente a um propósito académico.





## **3.Pré-tradução**



### **3. Pré-tradução**

Na área dos estudos de tradução, nomeadamente quando se pensa em metodologia de tradução, é-se frequentemente confrontado com diferentes fases que uma tradução, ou mais concretamente um projeto de tradução, tem de passar de forma a garantir o sucesso do texto de chegada e a sua qualidade. A pré-tradução é uma dessas fases e tem uma enorme importância no resultado final da tradução. Através de um bom processo de pré-tradução, é possível adquirir conhecimentos e uma compreensão do texto e de tudo que diga respeito ao tema em questão, que não seria possível se o tradutor mergulhasse diretamente na tradução sem se preocupar com estas questões.

Ao longo de todo o percurso académico aprende-se a incorporar este género de tarefas no quotidiano de qualquer atividade tradutológica, de tal forma que se automatiza a maneira de pensar ao ponto de ser natural passar por todas estas fases, no entanto, para a realização de um projeto desta natureza convém refletir sobre o processo de forma um pouco mais aprofundada.

#### **3.1 Leitura inicial**

O processo de pré-tradução começa pela leitura do texto, não uma leitura dita “normal”, mas uma leitura do ponto de vista da tradução, tal como Peter Newmark (1988: 11) descreveu:

You begin the job by reading the original for two purposes: first, to understand what it is about; second, to analyse it from a 'translator's point of view, which is not the same as a linguist's or a literary critic's. You have to determine its intention and the way it is written for the purpose of selecting a suitable translation method

and identifying particular and recurrent problems.

Ou seja, esta leitura do texto original tem dois objetivos, o primeiro sendo o de perceber aquilo que o texto é e sobre aquilo que fala, e o segundo objetivo, ligado mais diretamente com a tarefa do tradutor, é o de analisar através do seu conteúdo, qual é o propósito do texto, quais são os problemas que podem ser identificados de imediato e as suas possíveis soluções, quem é o público-alvo do texto, entre outros. Todas estas questões e as suas respostas ajudam a definir qual a melhor metodologia de tradução a utilizar quando se passar à fase seguinte, sendo que optar pela melhor metodologia de tradução resultará num texto de chegada que estará melhor redigido e será orientado para o público certo, garantindo assim um resultado final que estará em consonância com aquilo que o autor do texto original tinha em mente quando definiu os objetivos do seu texto.

Para perceber o assunto do texto, além desta leitura inicial, pode ser necessário utilizar outros recursos. Neste caso em particular, recorreu-se a textos paralelos, que são documentos inseridos no mesmo tema e com estrutura idêntica à do texto original, cuja leitura permite adquirir um conhecimento superior do tema, da sua terminologia e do propósito do género textual. Estes textos foram descobertos recorrendo a uma pesquisa *online* com recurso a palavras-chave, principalmente Aterosclerose, o que remeteu de imediato para uma vasta panóplia de documentos, de várias fontes, fidedignas e não só, das quais se destacaram: para textos em inglês, o *PubMed.gov*, que é um motor de busca do instituto nacional de saúde dos Estados Unidos, que remete a pesquisa para publicações realizadas na mesma área do termo inserido para pesquisa, apresentando sempre textos com elevada qualidade e nos quais se pode confiar; e para textos em português o *Scielo.org*, que é também este um repositório de textos de origens fidedignas, embora para obter resultados em português europeu seja necessário filtrar a pesquisa, e o número de incidências é muito menor do que seria em português do Brasil. Outros *websites* como o pertencente à Sociedade Portuguesa de Aterosclerose (disponível em <http://spaterosclerose.org/>), embora não tenham uma literatura tão extensa, como se trata de websites de divulgação pública, os temas são simplificados e não requerem um conhecimento aprofundado do tema para

que se possa compreender os termos a serem utilizados, uma característica que numa fase inicial de familiarização com o assunto do texto e a sua terminologia é de extrema utilidade.

Além destes textos paralelos e de forma a realmente compreender a temática da aterosclerose, foram obtidas algumas apresentações e outros materiais habitualmente fornecidos em aula a estudantes da área da saúde, que devido ao elevado nível de explicação e recurso a figuras ilustrativas, forneceram um meio de simplificar e acelerar a compreensão do tema. Uma vez que a terminologia utilizada nesses mesmos materiais estava escrita em português, acabaram por ser extremamente úteis, não só nesta fase, mas também posteriormente na fase da tradução.

### 3.2 Objetivo do texto

A função por detrás do texto é uma questão amplamente discutida por autores conceituados como Vermeer com a *Skopostheorie* e mais tarde por Nord com o conceito da abordagem funcionalista da tradução (Nord, 1997). No entanto, muitas vezes estas teorias e abordagens focam-se mais no texto de chegada do que no texto de partida, quando compreender a função do texto de partida pode ser de extrema importância, mais ainda quando se trata de textos de natureza tão específica que muitas vezes têm a mesma função na língua original e na língua de chegada, procurando servir o mesmo propósito para um público semelhante. No entanto, discernir qual o objetivo do texto pode ser uma tarefa com algum grau de dificuldade, dependendo do tipo de documento em questão, nomeadamente o seu nível de subjetividade. Uma vez que o texto objeto de estudo desta análise se insere numa área em que a clareza da linguagem é uma obrigação, descobrir qual o seu objetivo acaba por ficar mais facilitado. Perceber corretamente qual o propósito do texto é de extrema importância e tem uma enorme influência naquilo que será a metodologia a adotar aquando da tradução. Ao ler o título da obra torna-se de imediato óbvio qual o seu assunto e tendo em conta que a compreensão do texto está estritamente ligada à sua intenção (Newmark, 1988), pode afirmar-se que a intenção, ou função, deste texto é conferir aos seus leitores um conhecimento aprofundado e especializado sobre a

aterosclerose em geral, através de uma síntese detalhada sobre a sua patogenia, prevenção e tratamento. De lembrar que esta obra, à semelhança de muitas outras subordinadas à área da saúde, está constantemente a ser atualizada e são publicadas novas edições com alguma frequência, ou seja, qualquer análise que seja feita deste género de obras deve ser contextualizada à data da publicação e não à data da leitura, isto porque os pontos de vista, métodos de prevenção e tratamento, entre outras características, podem vir a ser alterados em virtude dos avanços da ciência e da investigação.

### 3.3 Público-alvo

Even the old question: Is this a correct translation? must be answered in terms of another question, namely: For whom? Nida (2003: 1)

A existir um fator tão determinante na qualidade da tradução como a função do texto, esse fator seria o do público-alvo. De facto, pode afirmar-se que a qualidade de uma tradução está dependente da sua adequação tanto à função do texto como ao público-alvo, uma vez que uma das funções do texto é transmitir uma mensagem que seja compreendida pelos seus leitores.

Como já foi dito anteriormente, o texto original foi retirado da obra *Harrison's Principles of Internal Medicine*, que é uma obra de divulgação científica para ser utilizada maioritariamente em ambiente académico, servindo de apoio à comunidade docente para transmissão de conhecimentos à comunidade discente, ou seja, este é o público-alvo do texto de partida, professores e alunos da área da saúde.

O público-alvo de uma tradução não tem necessariamente de ser o mesmo que o do texto de partida, no entanto, em publicações de carácter técnico e específico, muitas vezes é possível transportar não só a função e os objetivos do texto de partida, como também o público-alvo.

Ou seja, no caso deste documento em particular (que tem objetivos académicos bem patentes), através da análise do seu público-alvo conjuntamente com a sua função chegou-se à conclusão que tanto o texto de

partida como o texto de chegada são orientados para o mesmo público, sendo esse público a comunidade docente e discente da área de estudos relacionado com a saúde, desde medicina a ciências biomédicas, entre outras, podendo também inserir-se nesta delimitação do público-alvo os profissionais de saúde que, a fim de se manterem devidamente atualizados sobre os avanços que vão sendo conseguidos na sua área e como esta obra sintetiza esses mesmos avanços ao longo de todas as suas edições, recorram a este tipo de obra para adquirir esses conhecimentos.

Através desta percepção do conjunto de leitores que irá rececionar a tradução do texto original, pode desde logo apurar-se algumas características que dizem respeito à metodologia de tradução a ser empregue. Por exemplo, não será necessário “simplificar” o texto de chegada para garantir a compreensão do mesmo, uma vez que o público do texto será especializado na área e portanto capaz de compreender a terminologia e as opções textuais do original.

### **3.4 Ferramentas de Apoio à Tradução**

Ainda nesta fase da pré-tradução devem definir-se também quais as ferramentas que serão utilizadas através do processo de tradução de forma a facilitar o mesmo, embora durante o exercício também possam ser utilizadas outras que não as definidas neste momento. Se há uns anos atrás essas ferramentas não passariam de um número infinito de dicionários e glossários em formato físico, hoje as coisas estão muito diferentes. A Internet e todos os conteúdos que disponibiliza vieram revolucionar o mundo e alterar o nosso estilo de vida, a forma como trabalhamos, como comunicamos e a tradução não escapou a esta revolução. Atualmente, um tradutor que trabalhe *online* tem à sua disposição uma vasta gama de recursos de extrema utilidade, que vão desde dicionários unilingues e bilingues, a glossários, bases de dados terminológicas, entre outros.



Fig.2 – Conjunto de recursos *online* mais utilizados

Os recursos representados na figura 2 são aqueles que à partida oferecem mais garantias e que prestam um auxílio inestimável ao processo de tradução.

O IATE, acrónimo de InterActive Terminology for Europe, é uma base de dados europeia com terminologia de várias áreas do conhecimento, estando disponível em várias línguas da União Europeia.

As vantagens do IATE residem no facto de a terminologia inserida na base de dados ter sido importada de algumas das entidades mais reconhecidas e certificadas da União Europeia que existiam anteriormente ao IATE (como, por exemplo, o Eurodicautom), garantindo assim que a terminologia ali contida tem um elevado padrão de qualidade. Além deste aspeto, outra das vantagens é o nível elevado de detalhe das fichas terminológicas, contendo a fonte, a data e o contexto onde o termo se encontrava inserido. Outra mais-valia do IATE é a classificação por estrelas do nível de fiabilidade dos termos. Uma estrela, o mínimo atribuível, significa que a fiabilidade do termo não foi verificada e quatro estrelas, o máximo atribuível, significa que o termo provém de uma fonte fiável e certificada. Desta forma, o tradutor pode optar por aquela que será a opção mais fiável, tendo no entanto conhecimento de que existem outras opções que, embora não tenham o mesmo nível de fiabilidade, podem ser úteis e utilizáveis, dependendo do contexto.

Quanto às desvantagens, pode dizer-se que o IATE só se afigura útil para pesquisa de terminologia muito específica, não servindo de grande auxílio quando se lhe apresenta palavras do quotidiano. O facto de muitas vezes não reconhecer fraseologias também pode ser algo limitador.

O Linguee é uma ferramenta extremamente útil. Pode apelidar-se o Linguee de uma base de dados de contextos. Contendo uma enorme base



de dados de textos bilingues, quando se realiza uma pesquisa, seja de um termo, fraseologia ou até orações completas, o Linguee apresenta de um lado os contextos escritos na língua de partida (onde aquilo que se pesquisou está inserido) e depois na língua de chegada a tradução desse mesmo contexto, incluindo naturalmente as palavras pesquisadas na língua de chegada.

As vantagens do Linguee são ter praticamente um contexto e uma tradução para qualquer termo/fraseologia que se pesquise, embora nem sempre úteis, e o facto de realçar a amarelo o termo, tanto na língua de partida como na de chegada, para que o tradutor perceba qual é a tradução do termo que pesquisou e compreenda como esse termo pode ser utilizado num determinado contexto.

A principal desvantagem do Linguee prende-se com o facto de, devido ao elevado número de textos que tem e as opções de contexto que pretende oferecer, por vezes o tradutor pode ser induzido em erro se não tiver o cuidado de verificar a fonte do texto, que está presente a cinzento claro no canto inferior direito da janela do contexto.

A Infopédia, pertencente à Porto Editora, é um conjunto de dicionários unilingues e bilingues. A sua utilidade ultrapassa em muito os dicionários físicos devido à facilidade de acesso e rapidez na obtenção de resultados (dependendo da velocidade da ligação à *Internet*). Além de oferecer o equivalente ou equivalentes do termo pesquisado na língua de chegada, por vezes a Infopédia também explicita a área do conhecimento do termo e várias expressões habituais onde o termo possa surgir.

### 3.5 Metodologia de tradução

The purpose of the translation determines the choice of translation method and strategy.  
(Nord, 2006)

Assim sendo e após se ter procedido à análise do texto de partida e ter aferido qual é a sua função e qual será a função do texto de chegada, tem de se avançar para a escolha de uma metodologia que guie as decisões que forem necessário tomar aquando do aparecimento de problemas durante a tradução.

Considerando então o objetivo do texto de chegada, que no geral é fornecer uma síntese detalhada sobre a temática da aterosclerose, assim como o seu público-alvo que é majoritariamente a comunidade acadêmica da área da saúde, pode chegar-se a uma conclusão sobre que estratégias de tradução seguir de forma a obter um bom resultado. Devido ao elevado rigor científico presente no texto de partida e tendo em conta que esse mesmo rigor terá que estar também presente no texto de chegada, optou-se por uma metodologia que passa por manter uma lealdade muito estreita com o texto original, considerando que tal como Newmark (1991) afirmou “the more important the language of a text, the more closely it should be translated”. Manter um nível elevado de fidelidade ao texto de partida ajuda a eliminar a possibilidade de presença de ambiguidades na tradução.

Tendo em conta que ambos os textos partilham o mesmo escopo, o método de tradução mais pertinente será o método, introduzido por Hurtado Albir (2004), denominado de método interpretativo-comunicativo, que se centra na compreensão e reexpressão do sentido do texto original, mantendo no texto de chegada a finalidade do texto de partida.

## **4.Tradução**



#### 4. Tradução

A fase da tradução é o culminar de tudo o que tem vindo a ser discutido até ao momento, sendo também a fase mais prática deste género de projeto. É neste momento que se colocam em prática as metodologias, os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico e toda a experiência, em contexto académico, assim como em contexto profissional, com a finalidade de proporcionar um texto de chegada que atinja os padrões de qualidade exigidos pelos leitores do público-alvo anteriormente definido.

Neste contexto, convém esclarecer primeiramente o significado do conceito tradução. De acordo com o dicionário *online*, Merriam Webster, tradução pode ser definida como “a rendering from one language into another”, assim como “the product of such a rendering”. Não sendo por acaso que esta definição se encontra num dicionário, esta seria a explicação que se daria a um público que não tenha tido muito contacto com o tema. De uma forma mais aprofundada e académica, existem várias definições daquilo que a atividade tradutológica engloba, sendo que para o âmbito deste projeto, tradução afigura ser uma atividade cujo objetivo é transpor um determinado texto de uma língua para outra, mantendo presentes no texto de chegada a mensagem e os objetivos do texto de partida, como evidenciado pela definição apresentada por Nida e Taber (1982: 12) em *The Theory and Practice of Translation* Translating consists in reproducing in the receptor language the closest natural equivalent of the source-language message, first in terms of meaning and secondly in terms of style.

## 4.1 Computer Aided Translation Tool

De acordo com Ilya Ulitkin (2011), two or three decades ago the work tools of a translator included a typewriter and a collection of printed dictionaries, which are not difficult to handle, mas o mesmo já não se verifica hoje em dia. Devido à rápida evolução da tecnologia nos últimos anos, o computador pessoal e a Internet vieram substituir as antigas ferramentas de trabalho, numa tentativa de aumentar a produtividade e a qualidade das traduções. A estas alterações do *hardware* como acaba de ser mencionado, juntaram-se avanços no *software*, com o aparecimento de ferramentas de apoio à tradução, que utilizam memórias de tradução e bases terminológicas, entre outros recursos, de forma a auxiliarem e tornarem mais fluído o processo tradutológico.

A difusão da capacidade de utilização destes recursos permitiu uma compreensão mais elevada, baseada na prática, da utilidade dos mesmos, nomeadamente, quais são as suas principais vantagens e desvantagens

Vantagens	Desvantagens
Velocidade de tradução; num contexto em que tudo é para ser entregue no dia anterior, conseguir acelerar o processo de tradução é uma mais-valia para qualquer profissional. Com o auxílio destas ferramentas, é possível acelerar o processo tradutivo.	Excesso de confiança nos recursos; quando o tempo começa a esgotar, o tradutor pode sentir-se seduzido a confiar demasiado nas opções que estas ferramentas oferecem (principalmente as de tradução automática), comprometendo desta forma a qualidade do texto final.
Compatibilidade do formato dos ficheiros; com uma ferramenta de tradução adequada, a maior parte dos tipos de ficheiro de texto podem ser inseridos sem necessidade de recorrer a outros programas e no final, o texto de chegada será exportado no tipo de ficheiro do texto original.	Tempo dedicado à introdução de conteúdos; qualquer que seja a ferramenta de apoio à tradução, estas só provam a sua utilidade por meio da “inteligência” que o tradutor colocar nelas, ou seja, se à medida que se avança na tradução as opções vão surgindo é porque existe por trás um trabalho de introdução de conteúdos. A construção das bases de dados terminológicas e memórias de tradução é uma tarefa contínua que exige tempo e conhecimentos que, a nível profissional por exemplo, raramente são contabilizados.

<p>Consistência e coerência; em projetos de grandes dimensões ou que sejam realizados por mais que uma pessoa, estes recursos são de extrema utilidade pois através da sua utilização é possível assegurar um nível de consistência terminológica e coerência textual que de outra forma seria difícil manter, isto porque, se todos estiverem a trabalhar na mesma rede, todos contribuirão para o enriquecimento da terminologia e das memórias de tradução, podendo depois todos usufruir desses mesmos conteúdos.</p>	<p>Necessidade de suporte digital e erros do texto original; qualquer texto pode tornar-se digital nos dias de hoje, no entanto, para que isso aconteça, é necessário possuir capacidades e ferramentas extra, como por exemplo reconhecimento ótico de caracteres, que muitas vezes requer edição. Caso o texto original tenha erros ortográficos ou caracteres especiais, estes podem não ser reconhecidos pela ferramenta ao converter o texto, podendo levar a erros de interpretação e a perda de conteúdos na tradução. Cabe ao tradutor analisar bem o texto de partida de forma a aperceber-se caso ocorra algo deste género.</p>
---	---

Tabela 1 – Vantagens e desvantagens das ferramentas de apoio à tradução.

Segundo Bennett (2003: 176) [h]istorically, [machine translation] has been most often, and most successfully, applied to relatively formal or technical/scientific writing, ou seja, faz todo o sentido utilizar uma ferramenta deste género para completar uma tradução de carácter técnico e científico, uma vez que o nível de terminologia específica da área é elevado e a sua repetibilidade também.

Depois de se chegar à conclusão que a utilização de uma ferramenta de apoio à tradução seria de extrema utilidade, é necessário escolher qual delas.

De entre as opções com que se trabalhou ao longo do percurso académico estão o MemoQ da Kilgray e o Trados da SDL. Estas são também as duas ferramentas com maior expressão no mercado, com o Trados a dominar devido a um conjunto de fatores. A opção recaiu para o MemoQ devido ao facto de ser extremamente intuitivo, não necessitar de outros programas para gestão da base terminológica (como, por exemplo, o Trados que necessita do MultiTerm) e também porque este se encontra disponível para *download* no *website* da empresa, estando disponível uma versão profissional de ensaio, gratuita durante 45 dias.

De forma a poder realizar esta tarefa, foi criado um projeto na ferramenta tecnológica de apoio à tradução anteriormente selecionada, o MemoQ. Os passos para a criação de um projeto de tradução através deste *software* são bastante intuitivos e não requerem muita familiarização com programas deste género para se conseguir manipular. Após a criação do projeto, o *software*

transporta o tradutor para o ambiente de trabalho. Nesse ambiente de trabalho, o ecrã fica dividido em diferentes partes, com especial foco para a divisão do texto em segmentos e mesmo ao lado o espaço em branco para o tradutor inserir a sua tradução. Além disso, também se tem acesso a uma pré-visualização do documento, inicialmente na língua de partida e posteriormente, com o progresso da tradução, na língua de chegada. Esta divisão em segmentos e a possibilidade de pré-visualizar o texto final são aspetos interessantes, mas o que realmente distingue este tipo de ferramentas é o acesso à memória de tradução e à base de dados terminológica em tempo real, ou seja, assim que o tradutor começa a edição de um segmento em branco, o *software* prepara toda o apoio que pode proporcionar, recorrendo inclusive a base de dados como o EuroTerm Bank. À medida que se avança na tradução, a memória de tradução executa a tarefa que está inerente a qualquer memória e grava as opções tradutológicas tomadas, para mais tarde, caso surja um segmento do texto de partida que seja semelhante a um que já tenha sido traduzido, apresentar ao tradutor a opção que este tomou anteriormente. Em textos onde a coerência terminológica é essencial, o apoio que estas ferramentas proporcionam é inestimável.

## 4.2 Problemas encontrados

Ao longo da tradução é inevitável que surjam problemas sobre os quais é necessário refletir antes de avançar para uma decisão.

De acordo com Nord (1997), os problemas em atividades tradutológicas podem ser divididos em quatro categorias principais: linguísticos, culturais, pragmáticos e específicos do texto. Devido à natureza do texto, os problemas culturais são praticamente inexistentes, no entanto, como o nível terminológico é tão elevado e tão específico da área, existem alguns problemas que podem ser englobados na categoria linguística e específica do texto. A terminologia foi de facto o principal obstáculo à realização desta tradução. Mais especificamente a tradução de siglas e acrónimos que foram surgindo ao longo do texto. A título de exemplo: *HDL Cholesterol*. HDL significa em inglês High Density Lipoprotein, que é



traduzível para português por lipoproteína de alta densidade, no entanto, após alguma pesquisa, e bastaria ter recorrido a um relatório de umas análises gerais para perceber que em português utiliza-se a mesma sigla que em inglês. Logo a metodologia a adotar aqui foi manter o “HDL” de forma a não induzir os leitores em erro, uma vez que será mais aceite e mais provável que encontrem esta sigla em inglês do que em português. Esta metodologia foi adotada para outros exemplos, isto porque, como foi anteriormente mencionado, os estudantes e profissionais da área da saúde estão habituados a lerem em inglês e a compreenderem aquilo que leem, incluindo as siglas, chegando ao ponto de até as introduzir no vocabulário português, como no exemplo acima apresentado. No entanto, existem siglas que requerem tradução, como por exemplo CRP que se traduz e utiliza em português como PCR, denominando Proteína C Reativa. Além desta incidência, existe também hsCRP, que denomina *high sensitivity C-Reactive Protein*, que se optou por traduzir também por PCR-as, uma vez que se encontrou histórico de utilização do termo e para manter uma maior coerência visto se ter traduzido PCR anteriormente.

A conclusão a retirar destes exemplos é que a adaptação das siglas e acrónimos depende muito da forma como soam em português, sendo que no caso dos termos cuja sonoridade possa ser transportada de outras línguas (maioritariamente o inglês) para o português existe uma forte probabilidade de os profissionais da área virem a utilizar o original, não se procedendo à tradução do mesmo. Cabe então ao tradutor aferir com recurso a diferentes meios quais os termos que foram adaptados ou não e caso se trate de novos termos sem histórico de utilizações, tentar perceber qual será a metodologia que os especialistas da área (consciente ou inconscientemente) irão aplicar e a qual dos termos será dada preferência na utilização.

Esta questão da utilização de termos em inglês na língua portuguesa não se restringe às siglas e acrónimos. Existem palavras que, por não terem um equivalente direto na língua portuguesa, e considerando o facto anteriormente descrito de que os profissionais da área da saúde estão relativamente habituados a trabalharem com o inglês, entram no vocabulário português e acaba por ser mais utilizado que as possíveis traduções. Ultimamente, esse tem sido o caso para o termo *guidelines*. Embora se possam utilizar os termos *recomendações* ou

*diretrizes*, ao longo da pesquisa efetuada chegou-se à conclusão de que *guidelines*, por ter um significado reconhecido como mais abrangente que as outras opções, tem vindo a ser mantido em inglês, em detrimento das suas traduções. A decisão surgiu após a leitura de uma edição da Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, um órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Hipertensão, sobre as *guidelines* de 2013 da ESH/ESC para o tratamento da hipertensão arterial, onde na segunda página os autores justificam a escolha de *guidelines* em detrimento das suas possíveis numa nota de rodapé, dizendo:

Nota: após ponderação, optou-se por não traduzir a palavra *Guidelines*, mantendo o termo original visto já ter entrado no vocabulário corrente dos profissionais de saúde com um significado mais amplo e abrangente do que as várias possíveis traduções literais.

Ainda a nível terminológico, existem também aquelas opções que levantam muito frequentemente dúvidas ao tradutor, como por exemplo optar entre *patogenia* ou *patogénese*. Estes termos são sinónimos e segundo o dicionário *online* de termos médicos, *Infopédia*, têm exatamente a mesma definição, sendo termos utilizados para designar o desenvolvimento e origem das doenças e dos mecanismos que as provocam. Contudo, este género de termos pode complicar o trabalho do tradutor e como existem incidências de fontes fidedignas de ambos os termos, a tarefa do tradutor é a de eliminar as dúvidas subjacentes à utilização de um ou outro, compreender qual é o melhor a utilizar na sua tradução e finalmente, criar uma maior coerência textual procedendo à utilização do termo pelo qual se optar ao longo de todo o texto. Este último aspeto da coerência é facilitado pela utilização das ferramentas de apoio à tradução, uma vez que logo que o termo seja inserido quer na memória, como também na base de dados terminológica, cada vez que surgir novamente, a ferramenta irá sugerir a introdução do termo anteriormente escolhido.

Outra dificuldade que surgiu adveio da utilização do MemoQ. Como foi acima referido, quando se insere um texto numa ferramenta de tradução como o MemoQ, uma das tarefas de preparação do documento passa pela divisão do texto em segmentos, que é feita automaticamente pela ferramenta. Embora geralmente corra sem interferências, numa pequena parte do texto em questão, não foi esse o caso. Nalgumas partes do texto, a segmentação apresentou-se defeituosa e a ordem normal do texto não foi mantida. Alguns

segmentos que só deveriam surgir depois apareceram antes, provocando alguma confusão durante a tradução. Este erro deve ter surgido devido ao facto de o texto original estar dividido em duas colunas, que nem sempre são simétricas e além disso, apresentar também com alguma frequência imagens no meio do texto. Para combater esta dificuldade, foi necessário recorrer ao texto original e tentar perceber qual era a ordem natural do mesmo, assim como perceber onde é que os segmentos que surgiam isolados e fora do seu contexto se inseriam, de forma a poder proceder à sua tradução sem incorrer em erros de tradução. Este problema da segmentação errónea foi também transportado para a fase da revisão, uma vez que se procedeu à exportação de um documento bilingue que apresentou os mesmos segmentos fora da ordem correta. Contudo, aquando da exportação do texto de partida, embora tenham surgido vários erros de formatação, a ordem do texto foi mantida e não resultou qualquer problema da má divisão do texto de partida.

Apesar de a ordem do texto ter sido preservada no momento da exportação do texto de chegada, a formatação do mesmo sofreu exacerbadas alterações ao ser transferida para o português. Estas mudanças devem-se pura e simplesmente ao facto de o inglês ser uma língua mais sintética por defeito, ao passo que o português tem tendência a requerer mais texto para transmitir a mesma mensagem. O resultado disso nem sempre é visível ou pelo menos não influencia o resultado do texto de chegada em termos visuais. No entanto, quando se trata de um texto de dimensão considerável, como o escolhido para este projeto, o resultado altera completamente a estrutura do texto em termos de edição, nomeadamente, o posicionamento de figuras e tabelas. Estas circunstâncias representam um acréscimo das tarefas do tradutor, pois para garantir a entrega de um texto de chegada que seja uma representação fiel e equivalente ao texto de partida, a formatação do mesmo não pode ser descurada e é necessário proceder à edição dos conteúdos, textuais e não textuais, de forma a garantir que o trabalho do tradutor passa impercetível aos olhos do público do texto de chegada. Foi portanto necessário fazer uso de todos os conhecimentos sobre edição de texto adquiridos ao longo do tempo, de forma a conseguir manter a coerência textual e a ordem correta da colocação de figuras, tabelas e elementos como as margens laterais do texto, com informações sobre o mesmo. De forma a garantir que se conseguia inserir o texto traduzido em português num número

de páginas que não excedesse demasiado a paginação do original em inglês, procedeu-se a um alargamento das margens até ao máximo possível, sem comprometer o visual e facilidade de leitura do texto.

## **5.Revisão**



## 5. Revisão

Pode considerar-se revisão de textos toda e qualquer releitura atenta e metódica de um texto que, através de modificações, tenha como objetivo melhorar esse mesmo texto. Com as suas alterações e correções, o revisor assegura a qualidade da linguagem empregada pelo texto final, assim como a eficácia comunicativa do mesmo.

Para demonstrar a importância da revisão e edição de um texto, nomeadamente uma tradução, Mossop (2014: 18) enumera:

First, it is extraordinarily easy to write sentences that are structured in such a way that readers will misunderstand them or have difficulty understanding them. Second, it is easy, while writing, to forget about the future readers and write something which is not suited to them or to the use they will make of the text. Third, a text may fail to conform to society's linguistic rules, or the reigning ideas about the proper way to translate or to write in a particular genre. Finally, what the author or translator has written may conflict with the publisher's goals.

Podendo por vezes tratar-se de uma tarefa ingrata, a revisão de textos tem de procurar um equilíbrio entre os interesses do editor, do autor e do próprio público e objetivo ao qual o texto se destina. Devido a estas particularidades, a revisão de textos deve ser encarada como um conjunto de tarefas que no fim se agregam para cumprir um determinado objetivo, não se tratando de uma atividade singular, isto é, a totalidade da revisão de um texto não pode ser realizada num só passo. Por esta mesma razão, em muitos casos no meio profissional, a revisão é feita por uma equipa de revisores e não por uma só pessoa. Cada parte desta equipa fica responsável por apenas uma fase da revisão.

A primeira e última fase da revisão passam pelo próprio autor do texto, é a denominada autorrevisão. Porém, como o autor é suscetível de não

reconhecer os seus próprios erros, deve ser feita uma hétero-revisão. A revisão pode ainda ser bilingue, como   o caso do presente projeto, ou seja, tratar-se da verificação da qualidade textual de uma tradução, o que implica o acesso, não são ao texto de chegada, como também ao texto de partida.

Portanto, a revisão de textos divide-se em diferentes fases, cada uma delas empregando uma metodologia específica e contribuindo para uma parte em particular da correção. As diferentes tarefas da revisão, mais frequentemente praticadas a nível profissional, são as seguintes: a revisão de fundo, a revisão de forma; a revisão para impressão; e a revisão de provas. Mossop (2014: 18) afirma que rever um texto não é apenas dar uma vista de olhos, ou seja, existem aspetos específicos que devem ser considerados ao iniciar uma revisão, nomeadamente:

- There are many typographical errors.
- Sometimes the main numbered headings are bolded, and sometimes they are italicized.
- There are unidiomatic word combinations
- You often have to read a sentence twice to get the point.
- You often come across a word like 'it' ou 'they' and you cannot tell what it refers to.
- The text contains a great many words which the readers won't understand because they are not very highly educated, or because they are not experts in the subject matter of the text.
- The text is not written in a way appropriate to the genre. For example, it is a recipe but it does not begin with a list of ingredients, it is rather vague about how to make the dish, and it is full of commentary on the history of the dish and the chefs who are famous for making it.
- If the text is a narrative, it is hard to follow. If it is an argument, it is hard to follow the steps.
- There are passages which contradict each other.

A autorrevisão que foi realizada foi feita através de alguns dos passos acima enumerados, algum tempo após a tradução, de forma a garantir uma nova perspetiva sobre o trabalho anteriormente realizado, e com o auxílio de um documento bilingue extraído do *software* de tradução, exclusivamente para o propósito da revisão, que apesar da presença dos erros de segmentação que foram mencionados acima, acaba por facilitar a revisão linguística do texto, isto porque apresenta o texto de partida assim como a sua tradução no mesmo documento, lado a lado numa tabela, permitindo dessa forma que se reveja o trabalho efetuado segmento a segmento e de



forma mais intuitiva. Adicionalmente, este documento permite aceder a informações extra, como o estatuto do segmento (se o mesmo foi confirmado ou se se encontra em edição), é possível associar um comentário a cada um dos segmentos, uma característica que pode ser de extrema utilidade para uma melhor comunicação entre tradutor e revisor e, além disso, é também possível reimportar este documento para que as alterações sejam introduzidas no MemoQ (desde que o número do segmento e o texto original não sejam adulterados). Nesta autorrevisão foram corrigidos erros de vocabulário e ortografia, procedeu-se a uma maior coesão do texto quando assim foi necessário e simplificaram-se ambiguidades. Todo este processo serviu para uma maior compreensão da importância da revisão do próprio trabalho, algo que por vezes pode ser negligenciado em contexto profissional e não só, mas que se se dedicar o devido tempo à sua realização, tem um enorme impacto na qualidade da tradução. Além desta revisão ao nível da língua, a autorrevisão também recaiu sobre a formatação do texto de chegada (a denominada revisão para impressão), numa tentativa de assegurar que o texto apresentava garantias e estava preparado para ser editado.

Com a finalidade de obter uma opinião profissional e uma revisão de conteúdos por parte de quem está inserido na área, foram contactados alguns estudantes em fase final da sua carreira académica, a quem foi pedido que revissem o texto, com recurso ao documento bilingue supracitado, assim como o original e a versão traduzida e formatada para estar idêntica ao original. Desses contactos surgiu a possibilidade de uma discente de medicina proceder à revisão da tradução. O seu trabalho consistiu na avaliação da qualidade do texto por meio da análise da correção da terminologia empregada, adequação da metodologia de tradução ao público e em geral, confirmação da qualidade do texto face aos seus objetivos. Esta parceria demonstrou ser proveitosa, uma vez que da revisão surgiram melhorias a vários níveis, nomeadamente a nível terminológico que era onde residiam mais dúvidas e onde foram encontradas as maiores dificuldades.

Além desta revisão, surgiu também a possibilidade de obter uma revisão por parte do próprio autor do texto original, Dr. Peter Libby, que no momento em que se efetuou o pedido de autorização para realizar uma tradução do seu trabalho, se disponibilizou para rever a mesma, uma vez que possui conhecimentos da língua portuguesa. A possibilidade de recorrer ao autor do próprio texto para que este assegure a qualidade da sua tradução é

inestimável, uma vez que ninguém conhecerá este capítulo como a pessoa que o redigiu. Da sua revisão resultou um feedback muito positivo e naturalmente, melhorou-se a qualidade do texto com base nalgumas observações feitas que visaram principalmente a terminologia.

## **6.Conclusão**



## 6. Conclusão

Translation is that which transforms everything so that nothing changes.

Günter Grass

Esta afirmação, através da sua enorme simplicidade, capta por completo a ideia por detrás do trabalho do tradutor. A tradução é das atividades onde mais se faz para que não se perceba que alguma coisa foi feita. O objetivo da tradução passa por garantir que através da invisibilidade do trabalho do tradutor, o público consiga experienciar a tradução como se estivesse a ler o original, como se aquela criação fosse de facto a única existente. Este foi também o objetivo que me propus atingir aquando da tradução do texto objeto de estudo desta dissertação: fornecer ao público uma opção fiel na sua língua materna de um texto que de outra forma os confrontaria em inglês.

Além deste objetivo, o presente relatório serviu de base para um semestre de trabalho, que na realidade utilizou recursos de todo um percurso académico com cinco anos, para a sua realização. Foram utilizadas metodologias, formas de pensamento, mecanismos, bibliografia e todo um conjunto de recursos de várias fontes para completar este trabalho que só existem devido a toda uma formação especializada na área da tradução, mais propriamente, dedicada à vertente da tradução relacionada com a saúde e as ciências da vida.

Contudo, este projeto não permitiu apenas consolidar conhecimentos que já existiam, bem pelo contrário, este projeto serviu também para adquirir novos conhecimentos de igual importância e que estarão presentes no momento de ingressar no mercado de trabalho e que certamente farão toda

a diferença na qualidade das traduções que forem realizadas no futuro. Considerando que não houve um tempo de aulas durante a realização deste projeto onde o trabalho pudesse ser desenvolvido, foi necessário desenvolver capacidades de autogestão que virão a ser muito úteis no caso de eventualmente se optar por uma carreira como freelancer, como por exemplo, a perceção de quais as horas do dia em que a produtividade é superior, como criar, gerir e utilizar contactos que se vão fazendo ao longo da vida não só académica como também pessoal, e principalmente, a capacidade de criar, gerir e entregar um projeto de tradução, participando ativamente em todas as fases do ciclo de vida do mesmo.

Infelizmente no mercado de trabalho em tradução e na sociedade em que vivemos, devido à necessidade de realizar as tarefas com uma velocidade nunca antes imaginada, muitas vezes todo este processo tradutológico, que resulta em trabalhos de qualidade quase assegurada, é descurado e dá-se preferência à velocidade de execução em vez da qualidade, contribuindo negativamente para o prestígio da profissão. No entanto, com a formação contínua de profissionais com elevados níveis de especialização e conhecedores dos métodos para atingir uma tradução virtualmente sem falhas, pode inverter-se esta tendência.

## **7.Bibliografia**





## 7. Bibliografia

- ASSOCIATION CANADIENNE DES RÉVISEURS/ EDITORS' ASSOCIATION OF CANADA. (2006). *Principes directeurs en révision professionnelle*. Toronto.
- BENNETT, W. S. & GERBER, L. (2003). *Inside Commercial Machine Translation*. Amsterdam: John Benjamins Publishing Company.
- HURTADO, A. A. (2004). *Traducción y Traductología. Introducción a la Traductología*. Madrid: Cátedra.
- MATIS, N. (2010). *Comment gérer vos projets de traduction*. Liège, Belgique: Edipro
- MOSSOP, B. (2014). *Revising and Editing for Translators (Translation Practices Explained)* (3ª ed). Nova Iorque : Routledge.
- NEWMARK, P. (1981). *Approaches to Translation*. Oxford: Pergamon Press.
- NEWMARK, P. (1988). *A Textbook of Translation*. New York: Prentice Hall.
- NEWMARK, P. (1991). *About Translation*. Reino Unido: Cromwell Press Ltd.
- NIDA, E. A. & TABER, C. R. (2003). *The Theory and Practice of Translation*. Leiden, Holanda: Koninklijke, Brill NV.
- NORD, C. (1997). *Translating as a purposeful activity*. Nova Iorque: St Jerome Publishing.
- NORD, C. (2005). *Text Analysis in Translation Theory, Methodology, and Didactic Application of a Model for Translation-Oriented Text Analysis*. (2ª ed.). Nova Iorque: Rodopi.
- SOCIEDADE PORTUGUESA DE HIPERTENSÃO. (2014). Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*, 39 (supl.).
- VINAY, J.P. & DARBELNET, J. (1958/1995). *Stylistique comparée du français et de l'anglais: Méthode de traduction*. Paris: Didier.
- SILVA, A. M. S. (2007). Aterosclerose : Doença Sistémica com manifestações focais - territórios e manifestações clínicas. *Revista Factores de Risco*, 6 (Jul-Set).

## Recursos online

AMERICAN HEART ASSOCIATION. (2014). *Atherosclerosis*, [online]. Disponível em: <[https://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Atherosclerosis\\_UCM\\_305564\\_Article.jsp](https://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Atherosclerosis_UCM_305564_Article.jsp)> [Consultado em 11 de abril de 2015].

CUF MAFRA. (2012). *Aterosclerose*, [online]. Disponível em:

<<http://www.cufmafra.pt/SDT/Aterosclerose/1327>> [Consultado em 13 de abril de 2015].

DUARTE, A., LIMA, L. T., NETO, J. & BARBOSA, M. (2014). *Jovem ciclista claudicante: situação preocupante*, [online]. Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. Disponível em:

<[http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2182-51732014000400008&lang=pt](http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732014000400008&lang=pt)> [Consultado em 2 de maio de 2015].

MACHADO, A. P. (2009). *Polimorfismos genéticos e doenças cardiovasculares : estudo caso-controlo de um grupo de indivíduos vítimas de enfarte agudo do miocárdio*, [online]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/18459>> [Consultado em 19 de abril de 2015].

MERCK & CO. (2009). *Aterosclerose*, [online]. Manual Merck. Disponível em:

<<http://www.manualmerck.net/?id=52>> [Consultado em 31 de maio de 2015].

NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. (2014). *What Is Atherosclerosis?*, U.S. Department of Health & Human Services. Disponível em: <<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/atherosclerosis>> [Consultado em 5 de fevereiro de 2015].

NOGUEIRA, C., MACHADO, R., PEREIRA, C., ALMEIDA, P., VAZ, C., OSÓRIO, L., TAVARES, J., LHAMAS, A. & ALMEIDA, R. (2012). *Aneurisma da Artéria Renal: cirurgia renal ex-vivo – a propósito de um caso clínico*, [online]. Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. Disponível em: <[http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1646-706X2012000300005&lang=pt](http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-706X2012000300005&lang=pt)> [Consultado em 2 de maio de 2015].

NOGUEIRA, J. B. (2004). *Farmacogenética Anti-hipertensiva*, [online]. Faculdade de Medicina de Lisboa. Disponível em: <<http://www.spc.pt/DL/RPC/artigos/153.pdf>> [Consultado em 19 de abril de 2015].

NORD, C. (2006). *Tradução e localização*, [online]. Confluências - Revista de Tradução Científica e Técnica. Disponível em:

<[http://web.letras.up.pt/egalvao/TTCIP\\_Nord%20loyalty%20and%20fidelity.pdf](http://web.letras.up.pt/egalvao/TTCIP_Nord%20loyalty%20and%20fidelity.pdf)> [Consultado em 7 de fevereiro de 2015].

PUGA, G. M., NOVAIS, I. P. & ZANESCO, A. (2011). *Efeitos Terapêuticos da Suplementação de L-Arginina nas Doenças Cardiovasculares e Endócrino-Metabólicas*, [online]. Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. Disponível em:

<[http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0871-34132011000300004&lang=pt](http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132011000300004&lang=pt)> [Consultado em 2 de maio de 2015].

ROCHE. (2015). *O Poder do Diagnóstico in Vitro*, [online]. Roche. Disponível em:

<<http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/diagnosticos/>> [Consultado em 23 de abril de 2015].

ULITKIN, I. (2011). *Computer-assisted Translation Tools: A brief review*, [online]. Translation Journal.

Disponível em: <<http://translationjournal.net/journal/55computers.htm>> [Consultado em 13 de fevereiro de 2015].



# **Anexos**



**Harrison's Principles of Internal Medicine, Capítulo 241**  
Texto de Partida





## CHAPTER 241

## The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis

Peter Libby

## PATHOGENESIS

Atherosclerosis remains the major cause of death and premature disability in developed societies. Moreover, current predictions estimate that by the year 2020 cardiovascular diseases, notably atherosclerosis, will become the leading global cause of total disease burden. Although many generalized or systemic risk factors predispose to its development, atherosclerosis affects various regions of the circulation preferentially and has distinct clinical manifestations that depend on the particular circulatory bed affected. Atherosclerosis of the coronary arteries commonly causes myocardial infarction (MI) (Chap. 245) and angina pectoris (Chap. 243). Atherosclerosis of the arteries supplying the central nervous system frequently provokes strokes and transient cerebral ischemia (Chap. 370). In the peripheral circulation, atherosclerosis causes intermittent claudication and gangrene and can jeopardize limb viability. Involvement of the splanchnic circulation can cause mesenteric ischemia. Atherosclerosis can affect the kidneys either directly (e.g., renal artery stenosis) or as a common site of atheroembolic disease (Chap. 248).

Even within a particular arterial bed, stenoses due to atherosclerosis tend to occur focally, typically in certain predisposed regions. In the coronary circulation, for example, the proximal left anterior descending coronary artery exhibits a particular predilection for developing atherosclerotic disease. Similarly, atherosclerosis preferentially affects the proximal portions of the renal arteries and, in the extracranial circulation to the brain, the carotid bifurcation. Indeed, atherosclerotic lesions often form at branching points of arteries which are regions of disturbed blood flow. Not all manifestations of atherosclerosis result from stenotic, occlusive disease. Ectasia and the development of aneurysmal disease, for example, frequently occur in the aorta (Chap. 248). In addition to focal, flow-limiting stenoses, nonocclusive intimal atherosclerosis also occurs diffusely in affected arteries, as shown by intravascular ultrasound and postmortem studies.

Atherogenesis in humans typically occurs over a period of many years, usually many decades. Growth of atherosclerotic plaques probably does not occur in a smooth, linear fashion but discontinuously, with periods of relative quiescence punctuated by periods of rapid evolution. After a generally prolonged “silent” period, atherosclerosis may become clinically manifest. The clinical expressions of atherosclerosis may be *chronic*, as in the development of stable, effort-induced angina pectoris or predictable and reproducible intermittent claudication. Alternatively, a dramatic *acute* clinical event such as MI, stroke, or sudden cardiac death may first herald

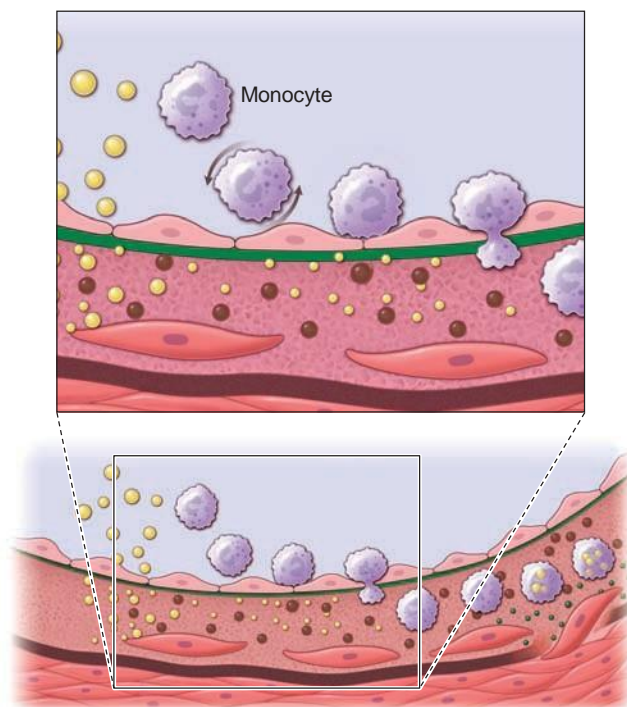
the presence of atherosclerosis. Other individuals may never experience clinical manifestations of arterial disease despite the presence of widespread atherosclerosis demonstrated postmortem.

## ◆ INITIATION OF ATHEROSCLEROSIS

An integrated view of experimental results in animals and studies of human atherosclerosis suggests that the “fatty streak” represents the initial lesion of atherosclerosis. These early lesions most often seem to arise from focal increases in the content of lipoproteins within regions of the intima. This accumulation of lipoprotein particles may not result simply from increased permeability, or “leakiness,” of the overlying endothelium (Fig. 241-1). Rather, the lipoproteins may collect in the intima of arteries because they bind to constituents of the extracellular matrix, increasing the residence time of the lipid-rich particles within the arterial wall. Lipoproteins that accumulate in the extracellular space of the intima of arteries often associate with glycosaminoglycans of the arterial extracellular matrix, an interaction that may slow the egress of these lipid-rich particles from the intima. Lipoprotein particles in the extracellular space of the intima, particularly those retained by binding to matrix macromolecules, may undergo oxidative modifications. Considerable evidence supports a pathogenic role for products of oxidized lipoproteins in atherogenesis. Lipoproteins sequestered from plasma antioxidants in the extracellular space of the intima become particularly susceptible to oxidative modification, giving rise to hydroperoxides, lysophospholipids, oxysterols, and aldehydic breakdown products of fatty acids and phospholipids. Modifications of the apoprotein moieties may include breaks in the peptide backbone as well as derivatization of certain amino acid residues. Local production of hypochlorous acid by myeloperoxidase associated with inflammatory cells within the plaque yields chlorinated species such as chlorotyrosyl moieties. High-density lipoprotein (HDL) particles modified by HOCl-mediated chlorination function poorly as cholesterol acceptors, a finding that links oxidative stress with impaired reverse cholesterol transport, which is one likely mechanism of the antiatherogenic action of HDL (see below). Considerable evidence supports the presence of such oxidation products in atherosclerotic lesions. A particular member of the phospholipase family, lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (LpPLA<sub>2</sub>), can generate proinflammatory lipids, including lysophosphatidyl choline-bearing oxidized lipid moieties from oxidized phospholipids found in oxidized low-density lipoproteins (LDLs). An inhibitor of this enzyme is in clinical development.

## Leukocyte recruitment

Accumulation of leukocytes characterizes the formation of early atherosclerotic lesions (Fig. 241-1). Thus, from its very inception, atherogenesis involves elements of inflammation, a process that now provides a unifying theme in the pathogenesis of this disease. The inflammatory cell types typically found in the evolving atheroma include monocyte-derived macrophages and lymphocytes. A number of adhesion molecules or receptors for leukocytes expressed on the surface of the arterial endothelial cell probably participate in the recruitment of leukocytes to the nascent atheroma. Constituents of oxidatively modified low-density lipoprotein can augment the expression of leukocyte adhesion molecules. This example illustrates how the accumulation of lipoproteins in the arterial intima may link mechanistically with leukocyte recruitment, a key event in lesion formation.



**Figure 241-1** Cross-sectional view of an artery depicting steps in development of an atheroma, from left to right. The *upper panel* shows a detail of the boxed area below. The endothelial monolayer overlying the intima contacts blood. Hypercholesterolemia promotes accumulation of LDL particles (*light spheres*) in the intima. The lipoprotein particles often associate with constituents of the extracellular matrix, notably proteoglycans. Sequestration within the intima separates lipoproteins from some plasma antioxidants and favors oxidative modification. Such modified lipoprotein particles (*darker spheres*) may trigger a local inflammatory response that signals subsequent steps in lesion formation. The augmented expression of various adhesion molecules for leukocytes recruits monocytes to the site of a nascent arterial lesion.

Once adherent, some white blood cells migrate into the intima. The directed migration of leukocytes probably depends on chemoattractant factors, including modified lipoprotein particles themselves and chemoattractant cytokines (depicted by the smaller spheres), such as the chemokine macrophage chemoattractant protein-1 produced by vascular wall cells in response to modified lipoproteins. Leukocytes in the evolving fatty streak can divide and exhibit augmented expression of receptors for modified lipoproteins (scavenger receptors). These mononuclear phagocytes ingest lipids and become foam cells, represented by a cytoplasm filled with lipid droplets. As the fatty streak evolves into a more complicated atherosclerotic lesion, smooth muscle cells migrate from the media (*bottom of lower panel/hairline*) through the internal elastic membrane (*solid wavy line*) and accumulate within the expanding intima, where they lay down extracellular matrix that forms the bulk of the advanced lesion (*bottom panel, right side*).

Laminar shear forces such as those encountered in most regions of normal arteries also can suppress the expression of leukocyte adhesion molecules. Sites of predilection for atherosclerotic lesions (e.g., branch points) often have disturbed flow. Ordered, pulsatile laminar shear of normal blood flow augments the production of nitric oxide by endothelial cells. This molecule, in addition to its vasodilator properties, can act at the low levels constitutively produced by arterial endothelium as a local anti-inflammatory autacoid, e.g., limiting local adhesion molecule expression. Exposure of endothelial cells to laminar shear stress increases the transcription of Krüppel-like factor 2 (KLF2) and reduces the expression of a thioredoxin-interacting protein (Txnip) that inhibits the activity

of the endogenous antioxidant thioredoxin. KLF2 augments the activity of endothelial nitric oxide synthase, and reduced Txnip levels boost the function of thioredoxin. Laminar shear stress also stimulates endothelial cells to produce superoxide dismutase, an antioxidant enzyme. These examples indicate how hemodynamic forces may influence the cellular events that underlie atherosclerotic lesion initiation and potentially explain the favored localization of atherosclerotic lesions at sites that experience disturbance to laminar shear stress.

Once captured on the surface of the arterial endothelial cell by adhesion receptors, the monocytes and lymphocytes penetrate the endothelial layer and take up residence in the intima. In addition to products of modified lipoproteins, cytokines (protein mediators of inflammation) can regulate the expression of adhesion molecules involved in leukocyte recruitment. For example, interleukin 1 (IL-1) or tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) induce or augment the expression of leukocyte adhesion molecules on endothelial cells. Because products of lipoprotein oxidation can induce cytokine release from vascular wall cells, this pathway may provide an additional link between arterial accumulation of lipoproteins and leukocyte recruitment. Chemoattractant cytokines such as monocyte chemoattractant protein 1 appear to direct the migration of leukocytes into the arterial wall.

### Foam-cell formation

Once resident within the intima, the mononuclear phagocytes mature into macrophages and become lipid-laden foam cells, a conversion that requires the uptake of lipoprotein particles by receptor-mediated endocytosis. One might suppose that the well-recognized “classic” receptor for LDL mediates this lipid uptake; however, humans or animals lacking effective LDL receptors due to genetic alterations (e.g., familial hypercholesterolemia) have abundant arterial lesions and extraarterial xanthomata rich in macrophage-derived foam cells. In addition, the exogenous cholesterol suppresses expression of the LDL receptor; thus, the level of this cell-surface receptor for LDL decreases under conditions of cholesterol excess. Candidates for alternative receptors that can mediate lipid loading of foam cells include a growing number of macrophage “scavenger” receptors, which preferentially endocytose modified lipoproteins, and other receptors for oxidized LDL or very low-density lipoprotein (VLDL). Monocyte attachment to the endothelium, migration into the intima, and maturation to form lipid-laden macrophages thus represent key steps in the formation of the fatty streak, the precursor of fully formed atherosclerotic plaques.

### ◆ ATHEROMA EVOLUTION AND COMPLICATIONS

Although the fatty streak commonly precedes the development of a more advanced atherosclerotic plaque, not all fatty streaks progress to form complex atheromata. By ingesting lipids from the extracellular space, the mononuclear phagocytes bearing such scavenger receptors may remove lipoproteins from the developing lesion. Some lipid-laden macrophages may leave the artery wall, exporting lipid in the process. Lipid accumulation, and hence the propensity to form an atheroma, ensues if the amount of lipid entering the artery wall exceeds that removed by mononuclear phagocytes or other pathways.

Export by phagocytes may constitute one response to local lipid overload in the evolving lesion. Another mechanism, reverse cholesterol transport mediated by high-density lipoproteins, probably provides an independent pathway for lipid removal from atheroma. This transfer of cholesterol from the cell to the HDL particle involves specialized cell-surface molecules such as the ATP binding cassette (ABC) transporters. *ABCA1*, the gene mutated in Tangier disease, a condition characterized by very low HDL levels, transfers cholesterol from cells to nascent HDL particles and *ABCG1* to



mature HDL particles. “Reverse cholesterol transport” mediated by these ABC transporters allows HDL loaded with cholesterol to deliver it to hepatocytes by binding to scavenger receptor B 1 or other receptors. The liver cell can metabolize the sterol to bile acids that can be excreted. This export pathway from macrophage foam cells to peripheral cells such as hepatocytes explains part of the antiatherogenic action of HDLs. (Anti-inflammatory and antioxidant properties also may contribute to the atheroprotective effects of HDLs.) Thus, macrophages may play a vital role in the dynamic economy of lipid accumulation in the arterial wall during atherogenesis.

Some lipid-laden foam cells within the expanding intimal lesion perish. Some foam cells may die as a result of programmed cell death, or *apoptosis*. This death of mononuclear phagocytes results in the formation of the lipid-rich center, often called the *necrotic core*, in established atherosclerotic plaques. Macrophages loaded with modified lipoproteins may elaborate cytokines and growth factors that can further signal some of the cellular events in lesion complication. Whereas accumulation of lipid-laden macrophages characterizes the fatty streak, buildup of fibrous tissue formed by extracellular matrix typifies the more advanced atherosclerotic lesion. The smooth muscle cell synthesizes the bulk of the extracellular matrix of the complex atherosclerotic lesion. A number of growth factors or cytokines elaborated by mononuclear phagocytes can stimulate smooth muscle cell proliferation and production of extracellular matrix. Cytokines found in the plaque, including IL-1 and TNF- $\alpha$ , can induce local production of growth factors, including forms of platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factors, and others, which may contribute to plaque evolution and complication. Other cytokines, notably interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) derived from activated T cells within lesions, can limit the synthesis of interstitial forms of collagen by smooth muscle cells. These examples illustrate how atherogenesis involves a complex mix of mediators that in the balance determines the characteristics of particular lesions.

The arrival of smooth muscle cells and their elaboration of extracellular matrix probably provide a critical transition, yielding a fibrofatty lesion in place of a simple accumulation of macrophage-derived foam cells. For example, PDGF elaborated by activated platelets, macrophages, and endothelial cells can stimulate the migration of smooth muscle cells normally resident in the tunica media into the intima. Such growth factors and cytokines produced locally can stimulate the proliferation of resident smooth muscle cells in the intima as well as those that have migrated from the media. Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), among other mediators, potently stimulates interstitial collagen production by smooth muscle cells. These mediators may arise not only from neighboring vascular cells or leukocytes (a “paracrine” pathway), but also, in some instances, may arise from the same cell that responds to the factor (an “autocrine” pathway). Together, these alterations in smooth muscle cells, signaled by these mediators acting at short distances, can hasten transformation of the fatty streak into a more fibrous smooth muscle cell and extracellular matrix-rich lesion.

In addition to locally produced mediators, products of blood coagulation and thrombosis likely contribute to atheroma evolution and complication. This involvement justifies the use of the term *atherothrombosis* to convey the inextricable links between atherosclerosis and thrombosis. Fatty streak formation begins beneath a morphologically intact endothelium. In advanced fatty streaks, however, microscopic breaches in endothelial integrity may occur. Microthrombi rich in platelets can form at such sites of limited endothelial denudation, owing to exposure of the thrombogenic extracellular matrix of the underlying basement membrane. Activated platelets release numerous factors that can promote the fibrotic response, including PDGF and TGF- $\beta$ . Thrombin not only generates fibrin during coagulation, but also stimulates

protease-activated receptors that can signal smooth muscle migration, proliferation, and extracellular matrix production. Many arterial mural microthrombi resolve without clinical manifestation by a process of local fibrinolysis, resorption, and endothelial repair, yet can lead to lesion progression by stimulating these profibrotic functions of smooth muscle cells (Fig. 241-2D).

### Microvessels

As atherosclerotic lesions advance, abundant plexuses of microvessels develop in connection with the artery’s vasa vasorum. Newly developing microvascular networks may contribute to lesion complications in several ways. These blood vessels provide an abundant surface area for leukocyte trafficking and may serve as the portal for entry and exit of white blood cells from the established atheroma. Microvessels in the plaques may also furnish foci for intraplaque hemorrhage. Like the neovessels in the diabetic retina, microvessels in the atheroma may be friable and prone to rupture and can produce focal hemorrhage. Such a vascular leak can provoke thrombosis in situ, yielding local thrombin generation, which in turn can activate smooth muscle and endothelial cells through ligation of protease-activated receptors. Atherosclerotic plaques often contain fibrin and hemosiderin, an indication that episodes of intraplaque hemorrhage contribute to plaque complications.

**Calcification** As they advance, atherosclerotic plaques also accumulate *calcium*. Proteins usually found in bone also localize in atherosclerotic lesions (e.g., osteocalcin, osteopontin, and bone morphogenetic proteins). Mineralization of the atherosclerotic plaque recapitulates many aspects of bone formation, including the regulatory participation of transcription factors such as Runx2.

### Plaque evolution

Although atherosclerosis research has focused much attention on proliferation of smooth muscle cells, as in the case of macrophages, smooth muscle cells also can undergo apoptosis in the atherosclerotic plaque. Indeed, complex atheromata often have a mostly fibrous character and lack the cellularity of less advanced lesions. This relative paucity of smooth muscle cells in advanced atheromata may result from the predominance of cytostatic mediators such as TGF- $\beta$  and IFN- $\gamma$  (which can inhibit smooth muscle cell proliferation), and also from smooth muscle cell apoptosis. Some of the same proinflammatory cytokines that activate atherogenic functions of vascular wall cells can also sensitize these cells to undergo apoptosis.

Thus, during the evolution of the atherosclerotic plaque, a complex balance between entry and egress of lipoproteins and leukocytes, cell proliferation and cell death, extracellular matrix production, and remodeling, as well as calcification and neovascularization, contribute to lesion formation. Multiple and often competing signals regulate these various cellular events. Many mediators related to atherogenic risk factors, including those derived from lipoproteins, cigarette smoking, and angiotensin II, provoke the production of proinflammatory cytokines and alter the behavior of the intrinsic vascular wall cells and infiltrating leukocytes that underlie the complex pathogenesis of these lesions. Thus, advances in vascular biology have led to increased understanding of the mechanisms that link risk factors to the pathogenesis of atherosclerosis and its complications.

### ◆ CLINICAL SYNDROMES OF ATHEROSCLEROSIS

Atherosclerotic lesions occur ubiquitously in Western societies. Most atheromata produce no symptoms, and many never cause clinical manifestations. Numerous patients with diffuse atherosclerosis may succumb to unrelated illnesses without ever having experienced a clinically significant manifestation of atherosclerosis. What accounts for this variability in the clinical expression of atherosclerotic disease?

Arterial remodeling during atheroma formation (Fig. 241-2A) represents a frequently overlooked but clinically important feature of lesion evolution. During the initial phases of atheroma development, the plaque usually grows outward, in an abluminal direction. Vessels affected by atherogenesis tend to increase in diameter, a phenomenon known as *compensatory enlargement*, a type of vascular remodeling. The growing atheroma does not encroach on the arterial lumen until the burden of atherosclerotic plaque exceeds ~40% of the area encompassed by the internal elastic lamina. Thus, during much of its life history, an atheroma will not cause stenosis that can limit tissue perfusion.

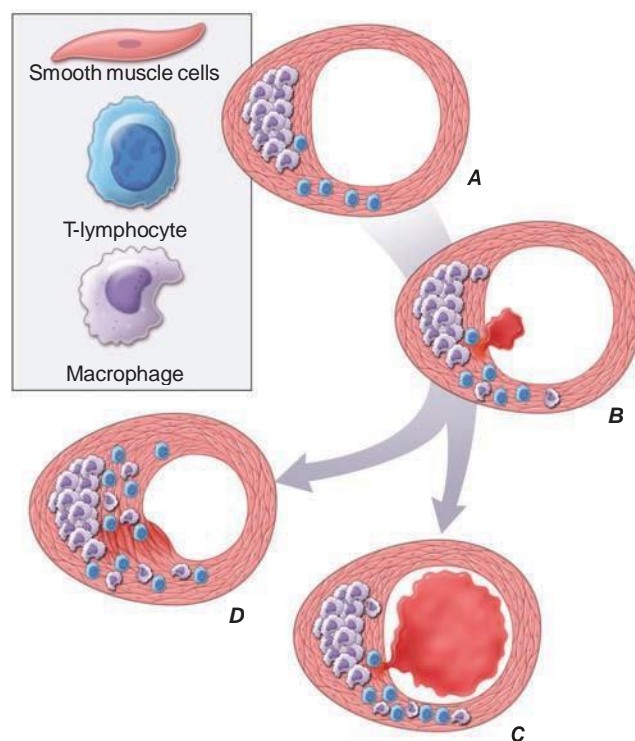
Flow-limiting stenoses commonly form later in the history of the plaque. Many such plaques cause stable syndromes such as demand-induced angina pectoris or intermittent claudication in the extremities. In the coronary circulation and other circulations, even total vascular occlusion by an atheroma does not invariably lead to infarction. The hypoxic stimulus of repeated bouts of ischemia characteristically induces formation of collateral vessels in the myocardium, mitigating the consequences of an acute occlusion of an epicardial coronary artery. By contrast, many lesions that cause acute or unstable atherosclerotic syndromes, particularly in the coronary circulation, may arise from atherosclerotic plaques that do not produce a flow-limiting stenosis. Such lesions may produce only minimal luminal irregularities on traditional angiograms and often do not meet the traditional criteria for “significance” by arteriography. Thrombi arising from such non-occlusive stenoses may explain the frequency of MI as an initial manifestation of coronary artery disease (CAD) (in at least one-third of cases) in patients who report no prior history of angina pectoris, a syndrome usually caused by flow-limiting stenoses.

#### Plaque instability and rupture

Postmortem studies afford considerable insight into the microanatomic substrate underlying the “instability” of plaques that do not cause critical stenoses. A superficial erosion of the endothelium or a frank plaque rupture or fissure usually produces the thrombus that causes episodes of unstable angina pectoris or the occlusive and relatively persistent thrombus that causes acute MI (Fig. 241-2B). In the case of carotid atheromata, a deeper ulceration that provides a nidus for the formation of platelet thrombi may cause transient cerebral ischemic attacks.

Rupture of the plaque’s fibrous cap (Fig. 241-2C) permits contact between coagulation factors in the blood and highly thrombogenic tissue factor expressed by macrophage foam cells in the plaque’s lipid-rich core. If the ensuing thrombus is nonocclusive or transient, the episode of plaque disruption may not cause symptoms or may result in episodic ischemic symptoms such as rest angina. Occlusive thrombi that endure often cause acute MI, particularly in the absence of a well-developed collateral circulation that supplies the affected territory. Repetitive episodes of plaque disruption and healing provide one likely mechanism of transition of the fatty streak to a more complex fibrous lesion (Fig. 241-2D). The healing process in arteries, as in skin wounds, involves the laying down of new extracellular matrix and fibrosis.

Not all atheromata exhibit the same propensity to rupture. Pathologic studies of culprit lesions that have caused acute MI reveal several characteristic features. Plaques that have caused fatal thromboses tend to have thin fibrous caps, relatively large lipid cores, and a high content of macrophages. Morphometric studies of such culprit lesions show that at sites of plaque rupture, macrophages and T lymphocytes predominate and contain relatively few smooth muscle cells. The cells that concentrate at sites of plaque rupture bear markers of inflammatory activation. In addition, patients with active atherosclerosis and acute coronary syndromes display signs of disseminated inflammation. For example, atherosclerotic plaques



**Figure 241-2** Plaque rupture, thrombosis, and healing. **A.** Arterial remodeling during atherogenesis. During the initial part of the life history of an atheroma, growth is often outward, preserving the caliber of the lumen. This phenomenon of “compensatory enlargement” accounts in part for the tendency of coronary arteriography to underestimate the degree of atherosclerosis. **B.** Rupture of the plaque’s fibrous cap causes thrombosis. Physical disruption of the atherosclerotic plaque commonly causes arterial thrombosis by allowing blood coagulant factors to contact thrombogenic collagen found in the arterial extracellular matrix and tissue factor produced by macrophage-derived foam cells in the lipid core of lesions. In this manner, sites of plaque rupture form the nidus for thrombi. The normal artery wall has several fibrinolytic or antithrombotic mechanisms that tend to resist thrombosis and lyse clots that begin to form in situ. Such antithrombotic or thrombolytic molecules include thrombomodulin, tissue- and urokinase-type plasminogen activators, heparan sulfate proteoglycans, prostacyclin, and nitric oxide. **C.** When the clot overwhelms the endogenous fibrinolytic mechanisms, it may propagate and lead to arterial occlusion. The consequences of this occlusion depend on the degree of existing collateral vessels. In a patient with chronic multivessel occlusive coronary artery disease (CAD), collateral channels have often formed. In such circumstances, even a total arterial occlusion may not lead to myocardial infarction (MI), or it may produce an unexpectedly modest or a non-ST-segment elevation infarct because of collateral flow. In a patient with less advanced disease and without substantial stenotic lesions to provide a stimulus for collateral vessel formation, sudden plaque rupture and arterial occlusion commonly produces an ST-segment elevation infarction. These are the types of patients who may present with MI or sudden death as a first manifestation of coronary atherosclerosis. In some cases, the thrombus may lyse or organize into a mural thrombus without occluding the vessel. Such instances may be clinically silent. **D.** The subsequent thrombin-induced fibrosis and healing causes a fibroproliferative response that can lead to a more fibrous lesion that can produce an eccentric plaque that causes a hemodynamically significant stenosis. In this way, a nonocclusive mural thrombus, even if clinically silent or causing unstable angina rather than infarction, can provoke a healing response that can promote lesion fibrosis and luminal encroachment. Such a sequence of events may convert a “vulnerable” atheroma with a thin fibrous cap that is prone to rupture into a more “stable” fibrous plaque with a reinforced cap. Angioplasty of unstable coronary lesions may “stabilize” the lesions by a similar mechanism, producing a wound followed by healing.



and even microvascular endothelial cells at sites remote from the “culprit” lesion of an acute coronary syndrome can exhibit markers of inflammatory activation.

Inflammatory mediators regulate processes that govern the integrity of the plaque’s fibrous cap and, hence, its propensity to rupture. For example, the T cell-derived cytokine IFN- $\gamma$ , which is found in atherosclerotic plaques, can inhibit growth and collagen synthesis of smooth muscle cells, as noted above. Cytokines derived from activated macrophages and lesional T cells can boost production of proteolytic enzymes that can degrade the extracellular matrix of the plaque’s fibrous cap. Thus, inflammatory mediators can impair the collagen synthesis required for maintenance and repair of the fibrous cap and trigger degradation of extracellular matrix macromolecules, processes that weaken the plaque’s fibrous cap and enhance its susceptibility to rupture (so-called vulnerable plaques). In contrast to plaques with these features of vulnerability, those with a dense extracellular matrix and relatively thick fibrous cap without substantial tissue factor-rich lipid cores seem generally resistant to rupture and unlikely to provoke thrombosis.

Features of the biology of the atheromatous plaque, in addition to its degree of luminal encroachment, influence the clinical manifestations of this disease. This enhanced understanding of plaque biology provides insight into the diverse ways in which atherosclerosis can present clinically and the reasons why the disease may remain silent or stable for prolonged periods, punctuated by acute complications at certain times. Increased understanding of atherogenesis provides new insight into the mechanisms linking it to the risk factors discussed below, indicates the ways in which current therapies may improve outcomes, and suggests new targets for future intervention.

## PREVENTION AND TREATMENT

### ◆ THE CONCEPT OF ATHEROSCLEROTIC RISK FACTORS

The systematic study of risk factors for atherosclerosis emerged from a coalescence of experimental results, as well as from cross-sectional and ultimately longitudinal studies in humans. The prospective, community-based Framingham Heart Study provided rigorous support for the concept that hypercholesterolemia, hypertension, and other factors correlate with cardiovascular risk. Similar observational studies performed worldwide bolstered the concept of “risk factors” for cardiovascular disease.

From a practical viewpoint, the cardiovascular risk factors that have emerged from such studies fall into two categories: those modifiable by lifestyle and/or pharmacotherapy, and those that are immutable, such as age and sex. The weight of evidence supporting various risk factors differs. For example, hypercholesterolemia and hypertension certainly predict coronary risk, but the magnitude of the contributions of other so-called nontraditional risk factors, such as levels of homocysteine, levels of lipoprotein (a) [Lp(a)], and infection, remains controversial. Moreover, some biomarkers that predict cardiovascular risk may not participate in the causal pathway for the disease or its complications. For example, recent genetic studies suggest that C-reactive protein (CRP) does not itself mediate atherogenesis, despite its ability to predict risk. **Table 241-1** lists the risk factors recognized by the current National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III (ATP III). The sections below will consider some of these risk factors and approaches to their modification.

### Lipid disorders

Abnormalities in plasma lipoproteins and derangements in lipid metabolism rank among the most firmly established and best understood risk factors for atherosclerosis. **Chapter 356** describes the lipoprotein classes and provides a detailed discussion of lipoprotein metabolism. Current ATP III guidelines recommend

**TABLE 241-1** Major Risk Factors (Exclusive of LDL Cholesterol) That Modify LDL Goals

Cigarette smoking
Hypertension (BP $\geq 140/90$ mmHg or on antihypertensive medication)
Low HDL cholesterol* [ $<1.0$ mmol/L ( $<40$ mg/dL)]
Diabetes mellitus
Family history of premature CHD
CHD in male first-degree relative $<55$ years
CHD in female first-degree relative $<65$ years
Age (men $\geq 45$ years; women $\geq 55$ years)
Lifestyle risk factors
Obesity (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )
Physical inactivity
Atherogenic diet
Emerging risk factors
Lipoprotein(a)
Homocysteine
Prothrombotic factors
Proinflammatory factors
Impaired fasting glucose
Subclinical atherosclerosis

\*HDL cholesterol  $\geq 1.6$  mmol/L ( $\geq 60$  mg/dL) counts as a “negative” risk factor; its presence removes one risk factor from the total count.

**Abbreviations:** BMI, body mass index; BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

**Source:** Modified from Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary. (Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 2001. NIH Publication No. 01-3670.)

lipid screening in all adults  $>20$  years of age. The screen should include a fasting lipid profile (total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, and HDL cholesterol) repeated every 5 years.

ATP III guidelines strive to match the intensity of treatment to an individual’s risk. A quantitative estimate of risk places individuals in one of three treatment strata (**Table 241-2**). The first step in applying these guidelines involves counting an individual’s risk factors (**Table 241-1**). Individuals with fewer than two risk factors fall into the lowest treatment intensity stratum [LDL goal  $<4.1$  mmol/L ( $<160$  mg/dL)]. In those with two or more risk factors, the next step involves a simple calculation that estimates the 10-year risk of developing coronary heart disease (CHD) (**Table 241-2**); see <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/> for the algorithm and a downloadable risk calculator. Those with a 10-year risk  $\leq 20\%$  fall into the intermediate stratum [LDL goal  $<3.4$  mmol/L ( $<130$  mg/dL)]. Those with a calculated 10-year CHD risk of  $>20\%$ , any evidence of established atherosclerosis, or diabetes (now considered a CHD risk-equivalent) fall into the most intensive treatment group [LDL goal  $<2.6$  mmol/L ( $<100$  mg/dL)]. Members of the ATP III panel recently suggested  $<1.8$  mmol/L ( $<70$  mg/dL) as a goal for very high-risk patients and an optional goal for high-risk patients based on recent clinical trial data (**Table 241-2**). Beyond the Framingham algorithm, there are multiple risk calculators for various



**TABLE 241-2** LDL Cholesterol Goals and Cutpoints for Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) and Drug Therapy in Different Risk Categories

Risk Category	Goal	LDL Level, mmol/L (mg/dL)	
		Initiate TLC	Consider Drug Therapy
<b>Very high</b> ACS, or CHD w/DM, or multiple CRFs	<1.8 (<70)	≥1.8 (≥70)	≥1.8 (≥70)
<b>High</b> CHD or CHD risk equivalents (10-year risk >20%) If LDL <2.6 (<100)	<2.6 (<100) [optional goal: <1.8 (<70)] <1.8 (<70)	≥2.6 (≥100)	≥2.6 (≥100) [ $<2.6 (<100)$ : consider drug Rx]
<b>Moderately high</b> 2+ risk factors (10-year risk, 10–20%)	<2.6 (<100)	≥3.4 (≥130)	≥3.4 (≥130) [2.6–3.3 (100–129): consider drug Rx]
<b>Moderate</b> 2+ risk factors (risk <10%)	<3.4 (<130)	≥3.4 (≥130)	≥4.1 (≥160)
<b>Lower</b> 0–1 risk factor	<4.1 (<160)	≥4.1 (≥160)	≥4.9 (≥190)

**Abbreviations:** ACS, acute coronary syndrome; CHD, coronary heart disease; CRFs, coronary risk factors; DM, diabetes mellitus; LDL, low-density lipoprotein.

**Source:** Adapted from S Grundy et al: *Circulation* 110:227, 2004.

countries or regions. Risk calculators that incorporate family history of premature (CAD) and a marker of inflammation (CRP) have been validated for U.S. women and men.

The first maneuver to achieve the LDL goal involves therapeutic lifestyle changes (TLC), including specific diet and exercise recommendations established by the guidelines. According to ATP III criteria, those with LDL levels exceeding goal for their risk group by >0.8 mmol/L (>30 mg/dL) merit consideration for drug therapy. In patients with triglycerides >2.6 mmol/L (>200 mg/dL), ATP III guidelines specify a secondary goal for therapy: “non-HDL cholesterol” (simply, the HDL cholesterol level subtracted from the total cholesterol).

Cutpoints for the therapeutic decision for non-HDL cholesterol are 0.8 mmol/L (30 mg/dL) more than those for LDL.

An extensive and growing body of rigorous evidence now supports the effectiveness of aggressive management of LDL. Addition of drug therapy to dietary and other nonpharmacologic measures reduces cardiovascular risk in patients with established coronary atherosclerosis and also in individuals who have not previously experienced CHD events (Fig. 241-3). As guidelines often lag the emerging clinical trial evidence base, the practitioner may elect to exercise clinical judgment in making therapeutic decisions in individual patients.

LDL-lowering therapies do not appear to exert their beneficial effect on cardiovascular events by causing a marked “regression” of stenoses. Angiographically monitored studies of lipid lowering have shown at best a modest reduction in coronary artery stenoses over the duration of study, despite abundant evidence of event reduction. These results suggest that the beneficial mechanism of lipid lowering does not require a substantial reduction in the fixed stenoses. Rather,

the benefit may derive from “stabilization” of atherosclerotic lesions without decreased stenosis. Such stabilization of atherosclerotic lesions and the attendant decrease in coronary events may result from the egress of lipids or from favorably influencing aspects of the biology of atherogenesis discussed above. In addition, as sizable lesions may protrude abuminally rather than into the lumen due to complementary enlargement, shrinkage of such plaques may not be apparent on angiograms. The consistent benefit of LDL lowering

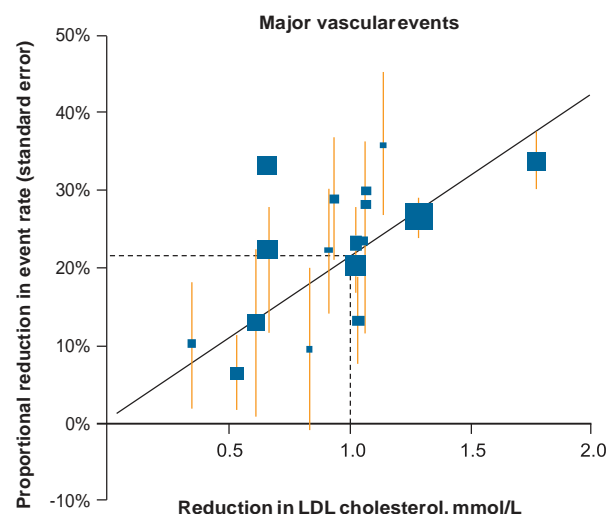
by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) observed in many risk groups may depend not only on their salutary effects on the lipid profile but also on direct modulation of plaque biology independent of lipid lowering.

A new class of LDL-lowering medications reduces cholesterol absorption from the proximal small bowel by targeting an enterocyte cholesterol transporter denoted Niemann-Pick C1-like 1 protein (NPC1L1). The NPC1L1 inhibitor ezetimibe provides a useful adjunct to current therapies to achieve LDL goals; however, no clinical trial evidence has yet demonstrated that ezetimibe improves CHD outcomes.

As the mechanism by which elevated LDL levels promote atherogenesis probably involves oxidative modification, several trials have tested the possibility

that antioxidant vitamin therapy might reduce CHD events. Rigorous and well-controlled clinical trials have failed to demonstrate that antioxidant vitamin therapy improves CHD outcomes. Therefore, the current evidence base does *not* support the use of antioxidant vitamins for this indication.

The clinical use of effective pharmacologic strategies for lowering LDL has reduced cardiovascular events markedly, but even their optimal utilization in clinical trials prevents only a minority of these endpoints. Hence, other aspects of the lipid profile have



**Figure 241-3** Lipid lowering reduces coronary events, as reflected on this graph showing the reduction in major cardiovascular events as a function of low-density lipoprotein level in a compendium of clinical trials with statins. (Adapted from CTT Collaborators, *Lancet* 366:1267, 2005.) The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), Treating to New Targets (TNT), and Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) studies have been added.





become tempting targets for addressing the residual burden of cardiovascular disease that persists despite aggressive LDL lowering. Indeed, in the “poststatin” era, patients with LDL levels at or below target not infrequently present with acute coronary syndromes. Low levels of HDL present a growing problem in patients with CAD as the prevalence of metabolic syndrome and diabetes increases. Blood HDL levels vary inversely with those of triglycerides, and the independent role of triglycerides as a cardiovascular risk factor remains unsettled. For these reasons, approaches to raising HDL have emerged as a prominent next hurdle in the management of dyslipidemia. Weight loss and physical activity can raise HDL. Nicotinic acid, particularly in combination with statins, can robustly raise HDL. Some clinical trial data support the effectiveness of nicotinic acid in cardiovascular risk reduction. However, flushing and pruritus remain a challenge to patient acceptance, even with improved dosage forms of nicotinic acid. A combination of nicotinic acid with an inhibitor of prostaglandin D receptor, a mediator of flushing, may limit this unwanted effect of nicotinic acid and is currently in clinical trials, but it has not received regulatory approval.

Agonists of nuclear receptors provide another potential avenue for raising HDL levels. Yet patients treated with peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  and  $\gamma$  (PPAR- $\alpha$  and - $\gamma$ ) agonists have not consistently shown improved cardiovascular outcomes, and at least some PPAR-agonists have been associated with worsened cardiovascular outcomes. Other agents in clinical development raise HDL levels by inhibiting cholesteryl ester transfer protein (CETP). The first of these agents to undergo large-scale clinical evaluation showed increased adverse events, leading to cessation of its development. Clinical studies currently underway will assess the effectiveness of other CETP inhibitors that lack some of the adverse off-target actions encountered with the first agent.

### Hypertension

(See also Chap. 247) A wealth of epidemiologic data support a relationship between hypertension and atherosclerotic risk, and extensive clinical trial evidence has established that pharmacologic treatment of hypertension can reduce the risk of stroke, heart failure, and CHD events.

### Diabetes mellitus, insulin resistance, and the metabolic syndrome

(See also Chap. 344) Most patients with diabetes mellitus die of atherosclerosis and its complications. Aging and rampant obesity underlie a current epidemic of type 2 diabetes mellitus. The abnormal lipoprotein profile associated with insulin resistance, known as *diabetic dyslipidemia*, accounts for part of the elevated cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Although diabetic individuals often have LDL cholesterol levels near the average, the LDL particles tend to be smaller and denser and, therefore, more atherogenic. Other features of diabetic dyslipidemia include low HDL and elevated triglyceride levels. Hypertension also frequently accompanies obesity, insulin resistance, and dyslipidemia. Indeed, the ATP III guidelines now recognize this cluster of risk factors and provide criteria for diagnosis of the “metabolic syndrome” (Table 241-3). Despite legitimate concerns about whether clustered components confer more risk than an individual component, the metabolic syndrome concept may offer clinical utility.

Therapeutic objectives for intervention in these patients include addressing the underlying causes, including obesity and low physical activity, by initiating TLC. The ATP III guidelines provide an explicit step-by-step plan for implementing TLC, and treatment of the component risk factors should accompany TLC. Establishing that strict glycemic control reduces the risk of macrovascular

**TABLE 241-3** Clinical Identification of the Metabolic Syndrome—Any Three Risk Factors

Risk Factor	Defining Level
Abdominal obesity <sup>a</sup>	
Men (waist circumference) <sup>b</sup>	>102 cm (>40 in.)
Women	>88 cm (>35 in.)
Triglycerides	>1.7 mmol/L (>150 mg/dL)
HDL cholesterol	
Men	<1 mmol/L (<40 mg/dL)
Women	<1.3 mmol/L (<50 mg/dL)
Blood pressure	≥130/≥85 mmHg
Fasting glucose	>6.1 mmol/L (>110 mg/dL)

<sup>a</sup>Overweight and obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. However, the presence of abdominal obesity is more highly correlated with the metabolic risk factors than is an elevated body mass index (BMI). Therefore, the simple measure of waist circumference is recommended to identify the BMI component of the metabolic syndrome.

<sup>b</sup>Some male patients can develop multiple metabolic risk factors when the waist circumference is only marginally increased [e.g., 94–102 cm (37–39 in.)]. Such patients may have a strong genetic contribution to insulin resistance. They should benefit from lifestyle changes, similarly to men with categorical increases in waist circumference.

complications of diabetes has proved much more elusive than the established beneficial effects on microvascular complications such as retinopathy and renal disease. Indeed, “tight” glycemic control may increase adverse events in patients with type 2 diabetes, lending even greater importance to aggressive control of other aspects of risk in this patient population. In this regard, multiple clinical trials, including the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) that addressed specifically the diabetic population, have demonstrated unequivocal benefit of HMG-CoA reductase inhibitor therapy in diabetic patients over all ranges of LDL cholesterol levels (but not those with end-stage renal disease). In view of the consistent benefit of statin treatment for diabetic populations and the thus far equivocal results with PPAR agonists, the current stance of the American Diabetic Association that statins be considered for persons with diabetes older than age 40 who have a total cholesterol level ≥135 appears amply justified. Among the oral hypoglycemic agents, metformin possesses the best evidence base for cardiovascular event reduction.

Diabetic populations appear to derive particular benefit from antihypertensive strategies that block the action of angiotensin II. Thus, the antihypertensive regimen for patients with the metabolic syndrome should include angiotensin converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers when possible. Most of these individuals will require more than one antihypertensive agent to achieve the recently updated American Diabetes Association blood pressure goal of 130/80 mmHg.

### Male sex/postmenopausal state

Decades of observational studies have verified excess coronary risk in men compared with premenopausal women. After menopause, however, coronary risk accelerates in women. At least part of the apparent protection against CHD in premenopausal women derives from their relatively higher HDL levels compared with those of men. After menopause, HDL values fall in concert with increased

coronary risk. Estrogen therapy lowers LDL cholesterol and raises HDL cholesterol, changes that should decrease coronary risk.

Multiple observational and experimental studies have suggested that estrogen therapy reduces coronary risk. However, a spate of clinical trials has failed to demonstrate a net benefit of estrogen with or without progestins on CHD outcomes. In the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), postmenopausal female survivors of acute MI were randomized to an estrogen/progestin combination or to placebo. This study showed no overall reduction in recurrent coronary events in the active treatment arm. Indeed, early in the 5-year course of this trial, there was a trend toward an actual increase in vascular events in the treated women. Extended follow-up of this cohort did not disclose an accrual of benefit in the treatment group. The Women's Health Initiative (WHI) study arm, using a similar estrogen plus progesterone regimen, was halted due to a small but significant hazard of cardiovascular events, stroke, and breast cancer. The estrogen without progestin arm of WHI (conducted in women without a uterus) was stopped early due to an increase in strokes, and failed to afford protection from MI or CHD death during observation over 7 years. The excess cardiovascular events in these trials may result from an increase in thromboembolism (Chap. 348). Physicians should work with women to provide information and help weigh the small but evident CHD risk of estrogen  $\pm$  progestin versus the benefits for postmenopausal symptoms and osteoporosis, taking personal preferences into account. Post hoc analyses of observational studies suggest that estrogen therapy in women younger than or closer to menopause than the women enrolled in WHI might confer cardiovascular benefit. Thus, the timing in relation to menopause or the age at which estrogen therapy begins may influence its risk/benefit balance.

The lack of efficacy of estrogen therapy in cardiovascular risk reduction highlights the need for redoubled attention to known modifiable risk factors in women. The recent JUPITER trials randomized over 6000 women over age 65 without known cardiovascular disease with LDL  $<130$  mg/dL and high-sensitivity (hs) CRP  $>2$  mg/L to a statin or placebo. The statin-treated women had a striking reduction in cardiovascular events, as did the men. This trial, which included more women than any prior statin study, provides strong evidence supporting the efficacy of statins in women who meet those entry criteria.

#### Dysregulated coagulation or fibrinolysis

Thrombosis ultimately causes the gravest complications of atherosclerosis. The propensity to form thrombi and/or lyse clots once they form clearly influences the manifestations of atherosclerosis. Thrombosis provoked by atheroma rupture and subsequent healing may promote plaque growth. Certain individual characteristics can influence thrombosis or fibrinolysis and have received attention as potential coronary risk factors. For example, fibrinogen levels correlate with coronary risk and provide information about coronary risk independent of the lipoprotein profile.

The stability of an arterial thrombus depends on the balance between fibrinolytic factors such as plasmin, and inhibitors of the fibrinolytic system such as plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). Individuals with diabetes mellitus or the metabolic syndrome have elevated levels of PAI-1 in plasma, and this probably contributes to the increased risk of thrombotic events. Lp(a) (Chap. 356) may

modulate fibrinolysis, and individuals with elevated Lp(a) levels have increased CHD risk.

Aspirin reduces CHD events in several contexts. Chapter 243 discusses aspirin therapy in stable ischemic heart disease, Chap.

244 reviews recommendations for aspirin treatment in acute coronary syndromes, and Chap. 370 describes aspirin's role in preventing recurrent ischemic stroke. In primary prevention,

pooled trial data show that low-dose aspirin treatment (81 mg/d to 325 mg on alternate days) can reduce the risk of a first MI in men. Although the recent Women's Health Study (WHS) showed that aspirin (100 mg on alternate days) reduced strokes by 17%, it did not prevent MI in women. Current American Heart Association (AHA) guidelines recommend the use of low-dose aspirin (75–160 mg/d) for women with high cardiovascular risk ( $\geq 20\%$  10-year risk), for men with a  $\geq 10\%$  10-year risk of CHD, and for all aspirin-tolerant patients with established cardiovascular disease who lack contraindications.

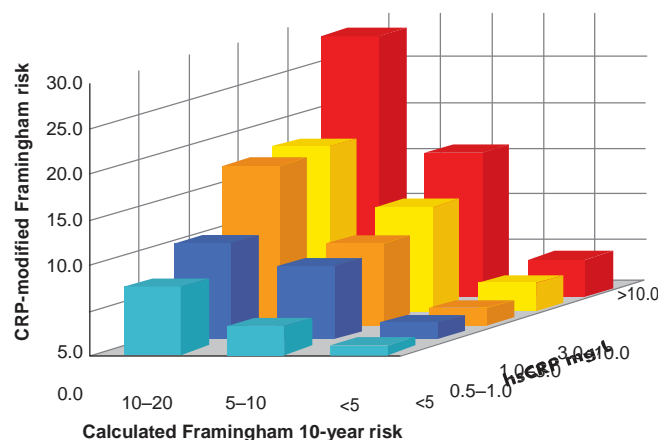
#### Homocysteine

A large body of literature suggests a relationship between hyperhomocysteinemia and coronary events. Several mutations in the enzymes involved in homocysteine accumulation correlate with thrombosis and, in some studies, with coronary risk. Prospective studies have not shown a robust utility of hyperhomocysteinemia in CHD risk stratification. Clinical trials have not shown that intervention to lower homocysteine levels reduces CHD events. Fortification of the U.S. diet with folic acid to reduce neural tube defects has lowered homocysteine levels in the population at large. Measurement of homocysteine levels should be reserved for individuals with atherosclerosis at a young age or out of proportion to established risk factors. Physicians who advise consumption of supplements containing folic acid should consider that this treatment may mask pernicious anemia.

#### Inflammation

An accumulation of clinical evidence shows that markers of inflammation correlate with coronary risk. For example, plasma levels of CRP, as measured by a high-sensitivity assay (hsCRP), prospectively predict the risk of MI. CRP levels also correlate with the outcome in patients with acute coronary syndromes. In contrast to several other novel risk factors, CRP adds predictive information to that derived from established risk factors, such as those included in the Framingham score (Fig. 241-4). Recent Mendelian randomization studies do not support a causal role for CRP in cardiovascular disease. Thus, CRP serves as a validated biomarker of risk but probably not as a direct contributor to pathogenesis.

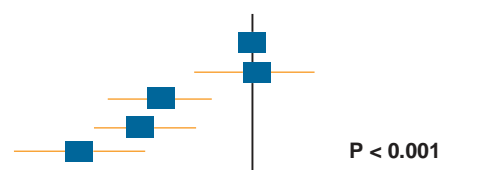
Elevations in acute-phase reactants such as fibrinogen and CRP reflect the overall inflammatory burden, not just vascular foci of inflammation. Visceral adipose tissue releases proinflammatory cytokines that drive CRP production and may represent a major extravascular stimulus to elevation of inflammatory markers in obese and overweight individuals. Indeed, CRP levels rise with body mass



**Figure 241-4** C-reactive protein (CRP) level adds to the predictive value of the Framingham score. hsCRP, high-sensitivity measurement of CRP. (Adapted from PM Ridker et al: *Circulation* 109:2818, 2004.)



Group	N	Rate
Placebo	7832	1.11
LDL $\geq$ 70 mg/dL, hsCRP $\geq$ 2 mg/L	1384	1.11
LDL $<$ 70 mg/dL, hsCRP $\geq$ 2 mg/L	2921	0.62
LDL $\geq$ 70 mg/dL, hsCRP $<$ 2 mg/L	726	0.54
LDL $<$ 70 mg/dL, hsCRP $<$ 2 mg/L	2685	0.38



**Figure 241-5** Evidence from the JUPITER study that both LDL-lowering and anti-inflammatory actions contribute to the benefit of statin therapy in primary prevention. See text for explanation. hsCRP,

high-sensitivity measurement of C-reactive protein (CRP). (Adapted from PM Ridker et al: *Lancet* 373:1175, 2009.)

index (BMI), and weight reduction lowers CRP levels. Infectious agents might also furnish inflammatory stimuli related to cardiovascular risk. To date, randomized clinical trials have not supported the use of antibiotics to reduce CHD risk.

Intriguing evidence suggests that lipid-lowering therapy reduces coronary events in part by muting the inflammatory aspects of the pathogenesis of atherosclerosis. For example, in the JUPITER trial, a prespecified analysis showed that those who achieved lower levels of both LDL and CRP had better clinical outcomes than did those who only reached the lower level of either the inflammatory marker or the atherogenic lipoprotein (Fig. 241-5). Similar analyses of studies of statin treatment in patients after acute coronary syndromes showed the same pattern. The anti-inflammatory effect of statins appears independent of LDL lowering, as these two variables correlated very poorly in individual subjects in multiple clinical trials.

#### Lifestyle modification

The prevention of atherosclerosis presents a long-term challenge to all health care professionals and for public health policy. Both individual practitioners and organizations providing health care should strive to help patients optimize their risk factor profiles long before atherosclerotic disease becomes manifest. The current accumulation of cardiovascular risk in youth and in certain minority populations presents a particularly vexing concern from a public health perspective.

The care plan for all patients seen by internists should include measures to assess and minimize cardiovascular risk. Physicians must counsel patients about the health risks of tobacco use and provide guidance and resources regarding smoking cessation. Similarly, physicians should advise all patients about prudent dietary and physical activity habits for maintaining ideal body weight. Both National Institutes of Health (NIH) and AHA statements recommend at least 30 minutes of moderate-intensity physical activity per day. Obesity, particularly the male pattern of centripetal or visceral fat accumulation, can contribute to the elements of the metabolic syndrome (Table 241-3). Physicians should encourage their patients to take personal responsibility for behavior related to modifiable risk factors for the development of premature atherosclerotic disease. Conscientious counseling and patient education may forestall the need for pharmacologic measures intended to reduce coronary risk.

#### Issues in risk assessment

A growing panel of markers of coronary risk presents a perplexing array to the practitioner. Markers measured in peripheral blood include size fractions of LDL particles and concentrations of homocysteine, Lp(a), fibrinogen, CRP, PAI-1, myeloperoxidase, and lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>, among many others. In general, such specialized tests add little to the information available from a careful history and physical examination combined with measurement of a plasma lipoprotein profile and fasting blood glucose. The high-sensitivity CRP measurement may well prove an exception in view of its robustness in risk prediction, ease of reproducible and standardized measure-

ment, relative stability in individuals over time, and, most important, ability to add to the risk information disclosed by standard measurements such as the components of the Framingham risk score (Fig. 241-4). The addition of information regarding a family history of premature atherosclerosis in parents (a simply obtained indicator of genetic susceptibility), together with the marker of inflammation hsCRP, permits correct reclassification of risk in individuals—especially those whose Framingham scores place them at intermediate risk. Current advisories, however, recommend the use of the hsCRP test only in individuals in this CHD event risk group (10–20%, 10-year risk).

Available data do not support the use of imaging studies to screen for subclinical disease (e.g., measurement of carotid-intima/media thickness, coronary artery calcification, and use of computed tomographic coronary angiograms). Inappropriate use of such imaging modalities may promote excessive alarm in asymptomatic individuals and prompt invasive diagnostic and therapeutic procedures of unproven value. Widespread application of such modalities for screening should await proof that clinical benefit derives from their application.

Progress in human genetics holds considerable promise for risk prediction and for individualization of cardiovascular therapy. Many reports have identified single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in candidate genes as predictors of cardiovascular risk. To date, the validation of such genetic markers of risk and drug responsiveness in multiple populations has often proved disappointing. The advent of technology that permits relatively rapid and inexpensive genome-wide screens, in contrast to most SNP studies, has led to identification of sites of genetic variation that do reproducibly indicate heightened cardiovascular risk (e.g., chromosome 9p21). The results of genetic studies should identify new potential therapeutic targets (e.g., the enzyme mutated in autosomal dominant hypercholesterolemia, abbreviated PCSK9) and may lead to genetic tests that help refine cardiovascular risk assessment in the future.

#### ◆ THE CHALLENGE OF IMPLEMENTATION: CHANGING PHYSICIAN AND PATIENT BEHAVIOR

Despite declining age-adjusted rates of coronary death, cardiovascular mortality worldwide is rising due to the aging of the population, and the subsiding of communicable diseases and increased prevalence of risk factors in developing countries. Enormous challenges remain regarding translation of the current evidence base into practice. Physicians must learn how to help individuals adopt a healthy lifestyle in a culturally appropriate manner and to deploy their increasingly powerful pharmacologic tools most economically and effectively. The obstacles to implementation of current evidence-based prevention and treatment of atherosclerosis involve economics, education, physician awareness, and patient adherence to recommended regimens. Future goals in the treatment of atherosclerosis should include more widespread implementation of the current evidence-based guidelines regarding risk factor management and, when appropriate, drug therapy.



## FURTHER READINGS

- Alberti KG et al: Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640, 2009
- D'Agostino RB et al: General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 117:743, 2008
- Delahoy PJ et al: The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis. *Clin Ther* 31:236, 2009
- Hamsten A, Eriksson P: Identifying the susceptibility genes for coronary artery disease: From hyperbole through doubt to cautious optimism. *J Intern Med* 263:538, 2008
- Libby P et al: Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 54:2129, 2009
- Mosca L et al: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 115:1481, 2007
- Ridker PM et al: C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 118:2243, 2008
- Shao B, Heinecke JW: HDL, lipid peroxidation, and atherosclerosis. *J Lipid Res* 50:599, 2009

**Harrison's Principles of Internal Medicine, Capítulo 241**  
Texto de chegada







## CAPÍTULO 241

Patogenia,  
Prevenção e  
Tratamento da  
Aterosclerose

Peter Libby

## PATOGENIA

A aterosclerose continua a ser a principal causa de morte e incapacidade prematura nas sociedades desenvolvidas. Além disso, as previsões atuais estimam que em 2020, as doenças cardiovasculares, nomeadamente a aterosclerose, tornar-se-ão a principal causa global do fardo total das doenças. Embora muitos fatores de risco generalizados ou sistêmicos predisponham o seu desenvolvimento, a aterosclerose afeta preferencialmente várias regiões da circulação e tem manifestações clínicas diferentes, que dependem do leito circulatório afetado em particular. A Aterosclerose das artérias coronárias causa geralmente enfarte do miocárdio (EM) (Cap. 245) e angina de peito (Cap. 243). A aterosclerose das artérias que irrigam o sistema nervoso central provoca frequentemente AVCs e isquemia cerebral transitória (Cap. 370). Na circulação periférica, a aterosclerose causa claudicação intermitente e gangrena e pode pôr em risco a viabilidade dos membros. O envolvimento da circulação esplâncnica pode causar isquemia mesentérica. A aterosclerose pode afetar os rins diretamente (por exemplo, na estenose das artérias renais) ou como um local comum de doença ateroembólica (Cap. 248).

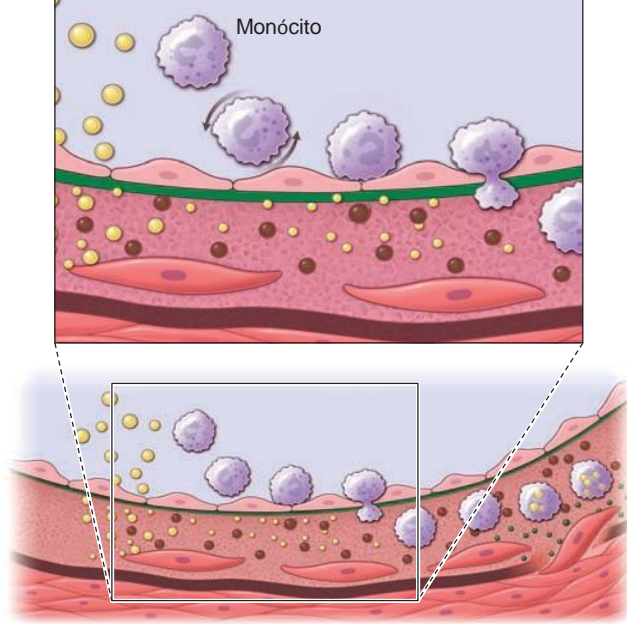
Mesmo dentro de um leito arterial em particular, as estenoses causadas pela aterosclerose tendem a ocorrer de forma focal, tipicamente em determinadas regiões predispostas. Por exemplo, na circulação coronária, o segmento proximal da artéria coronária descendente anterior esquerda exibe uma suscetibilidade particular para desenvolver a doença aterosclerótica. De forma semelhante, a aterosclerose afeta preferencialmente as porções proximais das artérias renais e na circulação extracraniana para o cérebro, a bifurcação carotídea. De facto, as lesões ateroscleróticas formam-se frequentemente em pontos de ramificação das artérias, que são regiões de fluxo sanguíneo alterado. Nem todas as manifestações da aterosclerose resultam da doença estenótica oclusiva. Por exemplo, a ectasia e o desenvolvimento da doença aneurismática ocorrem, frequentemente, na aorta (Cap. 248). Além das estenoses focais limitadoras do fluxo, a aterosclerose não oclusiva da íntima também ocorre difusamente nas artérias afetadas, como foi demonstrado em estudos de ultra-som intravasculares e *post mortem*. A aterogénese em humanos ocorre, tipicamente, durante um período de muitos anos, geralmente muitas décadas. O crescimento das placas ateroscleróticas provavelmente não ocorre de forma contínua e linear, mas descontinuamente, com períodos de relativa quiescência pontuado com períodos de rápida evolução. Após um período “silencioso” geralmente prolongado, a aterosclerose pode manifestar-se clinicamente. As expressões clínicas da aterosclerose podem ser *crónicas*, como com o desenvolvimento de angina de peito estável induzida pelo esforço, ou

claudicação intermitente previsível e reprodutível. Por outro lado, um evento clínico dramático e *agudo*, como um EM, AVC ou morte súbita cardíaca pode ser um primeiro indício da presença da aterosclerose. Outros indivíduos podem nunca demonstrar manifestações clínicas da doença arterial, apesar da presença generalizada de aterosclerose demonstrada *post mortem*.

## ♦ INÍCIO DA ATEROSCLEROSE

Uma visão integrada dos resultados experimentais em animais e estudos sobre aterosclerose humana sugere que a “estria lipídica” representa a lesão inicial da aterosclerose. Estas lesões iniciais parecem surgir mais frequentemente de aumentos focais do teor de lipoproteínas em regiões da íntima. Esta acumulação de partículas lipoproteicas pode não resultar simplesmente de um aumento da permeabilidade, ou “fugas”, do endotélio sobrejacente (Fig. 241-1). Em alternativa, as lipoproteínas podem acumular-se na íntima das artérias porque se ligam aos constituintes da matriz extracelular, aumentando o tempo de residência das partículas

ricas em lípidos dentro da parede arterial. As lipoproteínas que se acumulam no espaço extracelular da íntima das artérias associam-se frequentemente a glicosaminoglicanos da matriz extracelular arterial, uma interação que pode abrandar a saída destas partículas ricas em lípidos da íntima. As partículas lipoproteicas no espaço extracelular da íntima, particularmente aquelas mantidas por ligação às macromoléculas da matriz, podem sofrer modificações oxidativas. Um conjunto considerável de evidências sugere que os produtos de lipoproteínas oxidadas desempenham um papel patogénico na aterogénese. As lipoproteínas sequestradas dos antioxidantes plasmáticos no espaço extracelular da íntima tornam-se particularmente suscetíveis à modificação oxidativa, dando origem a hidroperóxidos, lisofosfolípídeos, oxisteróis e produtos aldeídicos da degradação de ácidos gordos e fosfolípídeos. As modificações das porções apoproteicas podem incluir quebras na cadeia peptídica, assim como a derivação de determinandos resíduos de aminoácidos. A produção local de ácido hipocloroso pela mieloperoxidase associada a células inflamatórias dentro da placa produz espécies cloradas, tais como porções de clorotirosil. As partículas de lipoproteína de alta densidade (HDL) modificadas por cloração mediada por HOCl funcionam de forma deficiente como recetores de colesterol, uma descoberta que liga o *stress* oxidativo com a desregulação do transporte reverso do colesterol, que é um mecanismo provável da ação antiaterogénica do HDL (ver abaixo). Um conjunto considerável de evidências sugere a presença desses produtos da oxidação em lesões ateroscleróticas. Um membro específico da família das fosfolipases, a fosfolipase A2 associada às lipoproteínas (LpPLA2), consegue gerar lípidos pró-inflamatórios, incluindo partículas lipídicas oxidadas contendo lisofosfatidil colina a partir de fosfolípídeos que se encontram em lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas. Existe um inibidor desta enzima em desenvolvimento clínico



**Figura 241-1** Vista em corte transversal de uma artéria representando os passos no desenvolvimento de um ateroma, da esquerda para a direita. O *painel superior* demonstra um detalhe da área abaixo. A monocamada endotelial que cobre a íntima entra em contacto com sangue. A hipercolesterolemia promove a acumulação de partículas de LDL (*esferas claras*) na íntima. As partículas lipoproteicas associam-se frequentemente a constituintes da matriz extracelular, nomeadamente os proteoglicanos. A retenção dentro da íntima separa as lipoproteínas de alguns antioxidantes plasmáticos e favorece a modificação oxidativa. Estas partículas lipoproteicas modificadas (*esferas mais escuras*) podem desencadear uma resposta inflamatória local responsável pela sinalização dos passos subsequentes na formação de lesão. A expressão aumentada de várias moléculas de adesão para leucócitos recruta monócitos para o local de uma lesão arterial em formação.

Uma vez aderentes, alguns glóbulos brancos migram para a íntima. A migração direcionada de leucócitos depende provavelmente de fatores quimiotáticos, incluindo as próprias partículas lipoproteicas modificadas e citocinas quimiotáticas (representadas pelas esferas mais pequenas), tais como a proteína-1 quimiotática dos macrófagos produzida pelas células da parede vascular em resposta às lipoproteínas modificadas. Os leucócitos na estria lipídica em evolução podem dividir-se e exibir uma expressão aumentada de recetores para lipoproteínas modificadas (recetores de depuração ou *scavenger*). Estes fagócitos mononucleares captam lípidos e tornam-se células espumosas, representadas por um citoplasma cheio com gotículas de lípidos. À medida que a estria lipídica evolui para uma lesão aterosclerótica mais complicada, as células do músculo liso migram da túnica média (*fundo da linha fina do painel inferior*) através da membrana elástica interna (*linha sólida ondulada*) e acumulam-se dentro da íntima em expansão, onde depositam matriz extracelular, que constitui a maior parte da lesão avançada (*painel inferior, lado direito*).

### Recrutamento de leucócitos

A formação de lesões ateroscleróticas iniciais é caracterizada pela acumulação de leucócitos (Fig. 241-1). Assim, desde o seu início, a aterogénese envolve elementos de inflamação, um processo que representa, neste momento, um tema unificador na patogenia desta doença. Os tipos de células inflamatórias que tipicamente se encontram no ateroma em desenvolvimento incluem macrófagos derivados de monócitos e linfócitos. Algumas moléculas de adesão ou recetores para leucócitos expressos na superfície da célula endotelial arterial participam, provavelmente, no recrutamento de leucócitos para o ateroma em formação. Os constituintes das lipoproteínas de baixa densidade modificadas por oxidação podem aumentar a expressão das moléculas de adesão aos leucócitos. Este exemplo ilustra a forma como a acumulação de lipoproteínas na íntima arterial pode estar associada ao mecanismo de recrutamento de leucócitos, um acontecimento chave na formação da lesão. Forças de cisalhamento laminar tais como as encontradas na maioria das regiões de artérias normais também podem suprimir a expressão das moléculas de adesão de leucócitos. Os locais de predileção para lesões ateroscleróticas (por exemplo, pontos de ramificação) apresentam frequentemente um fluxo perturbado. O cisalhamento laminar pulsátil ordenado do fluxo sanguíneo normal aumenta a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais. Esta molécula, além das suas propriedades vasodilatadoras, pode atuar nos níveis baixos produzidos constitutivamente pelo endotélio arterial como um anti-inflamatório autacóide local, por exemplo, limitando a expressão local de moléculas de adesão. A exposição das células endoteliais à tensão de cisalhamento laminar aumenta a transcrição do fator Krüppel-like 2 (KLF2) e reduz a expressão da proteína de interação com a tiorredoxina (Txnip) que inibe a atividade do antioxidante endógeno tiorredoxina. O KLF2 aumenta a atividade da sintase endotelial do óxido nítrico e os níveis reduzidos de Txnip aumentam a atividade da tiorredoxina. A tensão de cisalhamento laminar também estimula as células endoteliais a produzirem superóxido dismutase, uma enzima antioxidante. Estes exemplos indicam como as forças hemodinâmicas podem influenciar os eventos celulares subjacentes ao início da lesão aterosclerótica e, potencialmente, explicam a localização preferencial das lesões ateroscleróticas em locais que sofrem perturbações da tensão de cisalhamento laminar.

Uma vez capturados na superfície da célula endotelial arterial pelos recetores de adesão, os monócitos e linfócitos penetram a camada endotelial e fixam-se na íntima. Além dos produtos de lipoproteínas modificadas, as citocinas (mediadores proteicos de inflamação) podem regular a expressão das moléculas de adesão envolvidas no recrutamento de leucócitos. Por exemplo, a interleucina 1 (IL-1) ou o fator de necrose tumoral

(TNF- $\alpha$ ) induzem ou aumentam a expressão das moléculas de adesão de leucócitos nas células endoteliais. Uma vez que os produtos da oxidação das lipoproteínas podem induzir a liberação de citocinas das células da parede vascular, esta via pode fornecer uma ligação adicional entre a acumulação arterial de lipoproteínas e o recrutamento de leucócitos. Citocinas quimiotáticas, tais como a proteína 1 quimiotática dos monócitos, parecem dirigir a migração de leucócitos para dentro da parede arterial.

### Formação de célula espumosa

Uma vez residentes na íntima, os fagócitos mononucleares transformam-se em macrófagos e tornam-se células espumosas carregadas de lípidos, uma conversão que requer a captação das partículas lipoprotéicas por endocitose mediada por receptores. Poderia supor-se que o conhecido recetor “clássico” de LDL mediará esta captação de lípidos, no entanto, os seres humanos ou animais que tenham falta de receptores de LDL eficazes, devido a alterações genéticas (por exemplo, hipercolesterolemia familiar), têm uma lesões arteriais abundantes e xantomas extra-arteriais ricos em células espumosas derivadas de macrófagos. Além disso, o colesterol exógeno suprime a expressão do recetor de LDL. Assim sendo, o nível deste recetor de LDL na superfície celular diminui sob condições de excesso de colesterol. A lista de candidatos a receptores alternativos que podem mediar a carga de lípidos das células espumosas inclui um número crescente de receptores *scavenger* dos macrófagos depuradores, que preferencialmente fazem endocitose de lipoproteínas modificadas, e outros receptores para LDL oxidado ou lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). A fixação de monócitos ao endotélio, a sua migração para a íntima e a maturação para formar macrófagos carregados de lípidos representam passos essenciais na formação da estria lipídica, o precursor de placas ateroscleróticas completamente formadas.

### ♦ EVOLUÇÃO DO ATEROMA E COMPLICAÇÕES

Embora a estria lipídica preceda normalmente o desenvolvimento de uma placa aterosclerótica mais avançada, nem todas as estrias lipídicas progridem para formar ateromas complexos. Ao captarem lípidos do espaço extracelular, os fagócitos mononucleares que transportem tais receptores *scavenger* podem remover lipoproteínas da lesão em desenvolvimento. Alguns macrófagos carregados de lípidos podem sair da parede arterial, exportando lípidos durante esse processo. A acumulação de lípidos e, conseqüentemente, a tendência para formar um ateroma, ocorre se a quantidade de lípidos a entrar na parede arterial exceder a removida pelos fagócitos mononucleares ou outras vias.

A exportação pelos fagócitos pode constituir uma resposta à sobrecarga local de lípidos na lesão em desenvolvimento. Outro mecanismo, o transporte reverso de colesterol mediado por lipoproteínas de alta densidade, fornece, provavelmente, uma via independente para remoção de lípidos do ateroma. Esta transferência de colesterol da célula para a partícula HDL envolve moléculas especializadas da superfície celular tais como os transportadores ABC (ATP-binding Cassette). *ABCA1*, o gene mutado na doença de Tangier, uma doença caracterizada por níveis de HDL muito baixos, transfere colesterol das células para partículas HDL novas e o *ABCG1* para partículas HDL maduras. O “transporte reverso de colesterol”, mediado por estes transportadores ABC, permite que o HDL carregado de colesterol o

entregue a hepatócitos através da ligação ao recetor *scavenger* B 1 ou outros receptores. A célula do fígado pode metabolizar o esteroide em ácidos biliares que podem ser excretados. Esta via de exportação de células espumosas para células periféricas como os hepatócitos explica parte da ação antiaterogénica do HDL. (As propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes também podem contribuir para os efeitos ateroprotectores do HDL.) Assim, os macrófagos podem desempenhar um papel vital na economia dinâmica da acumulação de lípidos na parede arterial durante a aterogénese.

Algumas células espumosas carregadas de lípidos dentro da lesão da íntima em expansão morrem. Algumas células espumosas podem morrer resultado da morte celular programada ou apoptose. Esta morte dos fagócitos mononucleares resulta na formação do centro rico em lípidos, frequentemente denominado de *núcleo necrótico*, nas placas ateroscleróticas estabelecidas. Os macrófagos carregados com lipoproteínas modificadas podem produzir citocinas e fatores de crescimento, que também podem sinalizar posteriormente alguns dos eventos celulares na complicação da lesão. Enquanto a acumulação de macrófagos carregados de lípidos caracteriza a estria lipídica, a acumulação de tecido fibroso formado pela matriz extracelular é típica da lesão aterosclerótica mais avançada. A célula muscular lisa sintetiza a maior parte da matriz extracelular da lesão aterosclerótica complexa. Alguns fatores de crescimento ou citocinas sintetizadas por fagócitos mononucleares podem estimular a proliferação de células musculares lisas e a produção da matriz extracelular. As citocinas que se encontram na placa, incluindo a IL-1 e TNF- $\alpha$ , podem induzir a produção local de fatores de crescimento, incluindo formas do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fatores de crescimento de fibroblastos, entre outros, que podem contribuir para a evolução e complicação da placa. Outras citocinas, nomeadamente interferão  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) derivado de células T ativadas dentro das lesões, podem limitar a síntese de formas intersticiais de colagénio pelas células de músculo liso. Estes exemplos ilustram de que forma a aterogénese envolve uma mistura complexa de mediadores que determina as características de lesões em particular. A chegada de células musculares lisas e a sua produção da matriz extracelular provavelmente proporcionam uma transição crítica, produzindo uma lesão fibrogordurosa em vez de uma simples acumulação de células espumosas derivadas de macrófagos. Por exemplo, o PDGF sintetizado pelas plaquetas, macrófagos e células endoteliais ativadas pode estimular a migração de células musculares lisas, normalmente residentes na túnica média, para a íntima. Esses fatores de crescimento e as citocinas produzidos localmente podem estimular a proliferação de células musculares lisas residentes na íntima, assim como as que tiverem migrado da túnica média. O fator de crescimento de transformação  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), entre outros mediadores, estimula fortemente a produção de colagénio intersticial pelas células musculares lisas. Estes mediadores podem surgir não só de células vasculares ou leucócitos vizinhos (uma via “parácrina”), mas também, em algumas instâncias, podem surgir da mesma célula que responde ao fator (uma via “autócrina”). Juntas, estas alterações nas células musculares lisas, sinalizadas por estes mediadores que atuam a curtas distâncias, podem acelerar a transformação da estria lipídica numa lesão mais fibrosa rica em células musculares lisas e matriz extracelular.



Além dos mediadores produzidos localmente, é provável que os produtos da coagulação do sangue e trombose contribuam para a evolução e complicação do ateroma. Este envolvimento justifica a utilização do termo *aterotrombose* para englobar as ligações inextricáveis entre aterosclerose e trombose. A formação da estria lipídica começa sob um endotélio morfológicamente intacto. No entanto, em estrias lipídicas avançadas, podem ocorrer ruturas microscópicas na integridade endotelial. Podem formar-se microtrombos ricos em plaquetas nesses locais de desnudação endotelial limitada, devido à exposição da matriz extracelular trombogénica da membrana basal subjacente. As plaquetas ativadas libertam vários fatores que podem promover a resposta fibrótica, incluindo PDGF e TGF- $\beta$ . A trombina gera fibrina não só durante a coagulação, mas também estimula recetores ativados por protease que podem sinalizar a migração, proliferação e produção de matriz extracelular pelo músculo liso. Muitos microtrombos da parede arterial resolvem-se sem manifestação clínica através de um processo de fibrinólise local, reabsorção e reparação endotelial, no entanto, podem levar à progressão da lesão ao estimular estas funções pró-fibróticas das células de musculares lisas (Fig. 241-2D).

### Microvasos

À medida que as lesões ateroscleróticas avançam, desenvolvem-se plexos abundantes de microvasos em comunicação. Redes microvasculares recentemente desenvolvidas podem contribuir, de várias formas, para complicações da lesão. Estes vasos sanguíneos fornecem uma área de superfície abundante para o trânsito de leucócitos e podem servir como porta de entrada e saída de glóbulos brancos do ateroma estabelecido. Os microvasos nas placas também podem constituir focos de hemorragia intraplaca. Como os neovasos na retina diabética, os microvasos no ateroma podem ser friáveis, propensos a ruturas e podem produzir hemorragia focal. Este extravasamento vascular pode provocar trombose *in situ*, levando à produção local de trombina, que pode por sua vez ativar o músculo liso e as células endoteliais através da ligação de recetores ativados por protease. As placas ateroscleróticas contêm frequentemente fibrina e hemossiderina, um indicador de que os episódios de hemorragia intraplaca contribuem para as complicações da placa.

**Calcificação** À medida que se desenvolvem, as placas ateroscleróticas também acumulam *cálcio*. As proteínas normalmente encontradas no osso também se encontram em lesões ateroscleróticas (por exemplo, osteocalcina, osteopontina e proteínas morfogenéticas ósseas). A mineralização da placa aterosclerótica recapitula muitos dos aspetos de formação óssea incluindo a participação reguladora dos fatores de transcrição tais como o Runx2.

### Evolução da placa

Embora a investigação na área da aterosclerose tenha focado muita atenção na proliferação das células musculares lisas, como é o caso dos macrófagos, as células musculares lisas também podem sofrer apoptose na placa aterosclerótica. De facto, ateromas complexos têm frequentemente um carácter maioritariamente fibroso e não apresentam a celularidade de lesões menos avançadas. Esta escassez relativa de células musculares lisas em ateromas avançados pode resultar da predominância de mediadores citostáticos, tais como o TGF- $\beta$  e IFN- $\gamma$  (que podem inibir a proliferação de células musculares lisas), assim como da apoptose das células musculares lisas. Algumas das mesmas citocinas pró-inflamatórias que ativam as funções aterogénicas das células da parede vascular

também podem sensibilizar estas células para sofrerem apoptose.

Portanto, durante a evolução da placa aterosclerótica, um equilíbrio complexo entre entrada e saída de lipoproteínas e leucócitos, a proliferação e morte celular, a produção de matriz extracelular e remodelamento, assim como a calcificação e neovascularização, contribuem para a formação de lesão. Sinais múltiplos e muitas vezes competitivos regulam estes eventos celulares variados. Muitos mediadores relacionados com fatores de risco aterogénico, incluindo os que derivam das lipoproteínas, tabagismo e angiotensina II, provocam a produção de citocinas pró-inflamatórias e alteram o comportamento das células intrínsecas da parede vascular, assim como os leucócitos infiltrativos, que são a base da complexa patogénese destas lesões. Assim, os avanços em biologia vascular levaram a uma melhor compreensão dos mecanismos que ligam os fatores de risco à patogénese da aterosclerose e as suas complicações.

### ◆ SÍNDROMES CLÍNICAS DA ATEROSCLEROSE

As lesões ateroscleróticas surgem de forma ubíqua nas sociedades ocidentais. A maioria dos ateromas não produz quaisquer sintomas e muitos nunca causam manifestações clínicas. Muitos doentes com aterosclerose difusa podem sucumbir a doenças não relacionadas, sem nunca terem experienciado uma manifestação clinicamente significativa da aterosclerose. O que explica esta variabilidade na expressão clínica da doença aterosclerótica? O remodelamento arterial durante a formação do ateroma (Fig. 241-2A), embora seja frequentemente menosprezado, representa uma característica clinicamente importante da evolução da lesão. Durante as fases iniciais do desenvolvimento do ateroma, a placa cresce geralmente para fora, numa direção abluminal. Os vasos afetados pela aterogénese tendem a aumentar em diâmetro, um fenómeno denominado de *dilatação compensatória*, um tipo de remodelamento vascular. O ateroma em crescimento não invade o lúmen arterial até que o volume da placa aterosclerótica exceda 40% da área ocupada pela lâmina elástica interna. Assim, durante grande parte do seu ciclo, o ateroma não causará estenose que possa limitar a perfusão tecidual.

Frequentemente, as estenoses que limitam o fluxo formam-se mais tarde na história da placa. Muitas destas placas causam síndromes estáveis tais como angina de peito induzida pelo esforço ou claudicação intermitente nas extremidades. Na circulação coronária e outras, mesmo a oclusão vascular total por um ateroma não leva invariavelmente a enfarte. O estímulo hipóxico de episódios repetidos de isquemia induz caracteristicamente a formação de vasos colaterais no miocárdio, mitigando as consequências de uma oclusão aguda de uma artéria coronária epicárdica. Em contraste, muitas das lesões que causam síndromes ateroscleróticas agudas ou instáveis, particularmente na circulação coronária, podem surgir de placas ateroscleróticas que não produzem uma estenose limitadora de fluxo. Tais lesões podem produzir apenas irregularidades lúminais mínimas nos angiogramas tradicionais e muitas vezes não cumprem os critérios tradicionais de “significância” pela arteriografia. Os trombos provenientes de tais estenoses não oclusivas podem explicar a frequência de EM como uma manifestação inicial da doença arterial coronária (DAC) (em pelo menos um terço dos casos) em doentes que não apresentem histórico anterior de angina de peito, uma síndrome geralmente causada por estenoses limitadoras de fluxo.

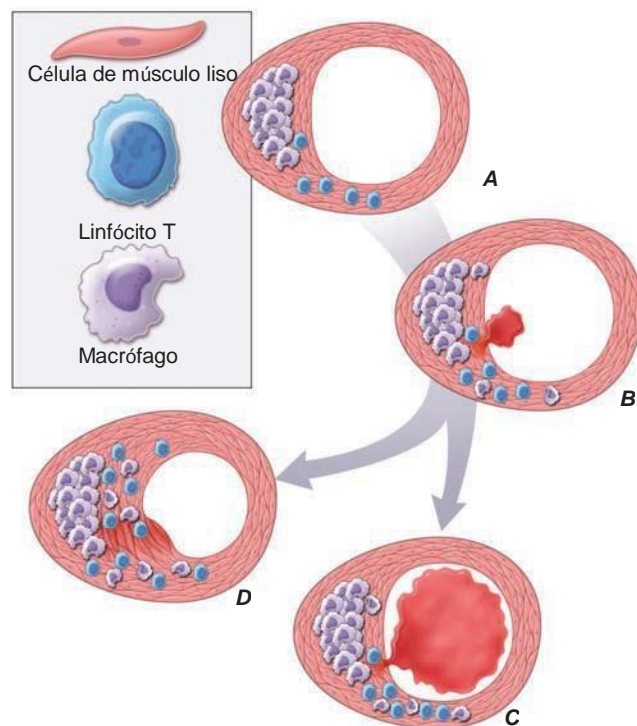
## Instabilidade e rutura das placas

estudos *post mortem* proporcionam uma visão considerável do substrato microanatômico responsável pela “instabilidade” das placas que não causam estenoses críticas. Uma erosão superficial do endotélio ou uma franca rutura ou fissura da placa produz, geralmente, o trombo que causa episódios de angina de peito instável ou o trombo oclusivo e relativamente persistente que causa EAM (Fig. 241-2B). No caso do ateroma carotídeo, uma ulceração mais profunda que proporciona um foco para a formação de trombos de plaquetas que podem causar acidentes isquêmicos transitórios cerebrais.

A rutura da cápsula fibrosa da placa (Fig. 241-2C) permite o contacto entre os fatores de coagulação no sangue e o fator tecidual altamente trombogénico, expresso pelas células espumosas no núcleo rico em lípidos da placa. Se o trombo subsequente for não oclusivo ou transitório, o episódio de rutura da placa pode não causar sintomas ou pode resultar em sintomas isquémicos episódicos, como a angina em repouso. Trombos oclusivos que persistam causam frequentemente EAM, particularmente na ausência de circulação colateral bem desenvolvida que irrigue o território afetado. Episódios repetidos de rutura e cicatrização da placa constituem um mecanismo provável de transição da estria lipídica para uma lesão fibrosa mais complexa (Fig. 241-2D). O processo de cicatrização nas artérias, como nas lesões cutâneas, envolve a formação de uma nova matriz extracelular e fibrose.

Nem todos os ateromas exibem a mesma propensão para rutura. Estudos patológicos de lesões que causaram EAM revelam vários aspetos característicos. As placas que causaram tromboembolismos fatais têm tendência a ter cápsulas fibrosas finas, núcleos lipídicos relativamente grandes e um elevado teor de macrófagos. Estudos morfométricos de tais lesões mostram que em locais de rutura da placa, os macrófagos e os linfócitos T predominam e contêm relativamente poucas células musculares lisas. As células que se concentram em locais de rutura carregam marcadores de ativação inflamatória. Além disso, os doentes com aterosclerose ativa e síndromes coronárias agudas mostram sinais de inflamação disseminada. Por exemplo, placas ateroscleróticas e mesmo as células endoteliais microvasculares em locais distantes da lesão “culpada” de uma síndrome coronária aguda podem exibir marcadores de ativação inflamatória.

Mediadores inflamatórios regulam os processos que governam a integridade da cápsula fibrosa da placa e, por conseguinte, a sua propensão a rutura. Por exemplo, a citocina IFN- $\gamma$  derivada da célula T, que pode ser encontrada em placas ateroscleróticas, pode inibir o crescimento e a síntese de colagénio das células musculares lisas, como referido acima. As citocinas derivadas de macrófagos ativados e células T lesionais podem aumentar a produção de enzimas proteolíticas que podem degradar a matriz extracelular da cápsula fibrosa da placa. Assim, os mediadores inflamatórios podem prejudicar a síntese de colagénio, necessária para a manutenção e reparação da cápsula fibrosa, e desencadear a degradação de macromoléculas da matriz extracelular, processos que enfraquecem a cápsula fibrosa da placa e aumentam a sua suscetibilidade a rutura (as denominadas placas vulneráveis). Em contraste com as placas com estas características de vulnerabilidade, as que têm matriz extracelular densa e cápsula fibrosa relativamente espessa, sem núcleos lipídicos significativos e ricos em fator tecidual parecem, geralmente, resistentes a rutura e é improvável que provoquem trombose.



**Figura 241-2** Rutura de placa, trombose e cicatrização. A. Remodelamento arterial durante a aterogénese. Durante a parte inicial do histórico de vida de um ateroma, o crescimento ocorre para fora, preservando o calibre do lúmen. Este fenómeno de “dilatação compensatória” é responsável, em parte, pela tendência da arteriografia coronária para subestimar o grau de aterosclerose. B. Rutura da cápsula fibrosa da placa causa trombose. A rutura física da placa aterosclerótica causa frequentemente trombose arterial, ao permitir que os fatores de coagulação do sangue contactem com o colagénio trombogénico que se encontra na matriz extracelular e o fator tecidual produzido pelas células espumosas derivadas de macrófagos no núcleo lipídico das lesões. Desta forma, os locais de rutura da placa formam o nicho para trombos. A parede arterial normal tem vários mecanismos fibrinolíticos ou antitrombóticos que tendem a resistir à trombose e lisar os coágulos que começam a formar-se *in situ*. Tais moléculas antitrombóticas ou trombolíticas incluem trombomodulina, ativadores do plasminogénio dos tipos tecidual e uroquinase, proteoglicanos de sulfato de heparano, prostaciclina e óxido nítrico. C. Quando o coágulo ultrapassa os mecanismos fibrinolíticos endógenos, pode propagar-se e levar a oclusão arterial. As consequências desta oclusão dependem do grau de vasos colaterais existentes. Num doente com doença arterial coronária (DAC) crónica com múltiplos vasos ocluídos, formam-se frequentemente canais colaterais. Em tais circunstâncias, até mesmo uma oclusão arterial total pode não levar a enfarte do miocárdio (EM), ou pode produzir um enfarte inesperadamente modesto sem elevação do segmento ST, devido ao fluxo colateral. Num doente com uma doença menos avançada e sem lesões estenóticas substanciais para fornecer um estímulo para a formação de vasos colaterais, a rutura repentina da placa e oclusão arterial produzem frequentemente um enfarte com elevação do segmento ST. Estes são os tipos de doentes que podem apresentar-se com EM ou morte súbita como primeira manifestação da aterosclerose coronária. Nalguns casos, o trombo pode lisar e organizar-se como um trombo mural sem ocluir o vaso. Tais fenómenos podem ser clinicamente silenciosos. D. A subsequente fibrose induzida pela trombina e a cicatrização causam uma resposta fibroproliferativa que pode levar a uma lesão mais fibrosa, que pode produzir uma placa excêntrica que causa uma estenose hemodinamicamente significativa. Desta forma, um trombo mural não oclusivo, mesmo que seja clinicamente silencioso ou cause angina instável em vez de enfarte, pode provocar uma resposta de cicatrização que pode promover a fibrose da lesão e invasão luminal. Tal sequência de eventos pode converter um ateroma “vulnerável” com uma cápsula fibrosa fina que seja propensa a rutura numa placa fibrosa mais “estável” com uma cápsula reforçada. A angioplastia de lesões coronárias instáveis pode “estabilizar” as lesões com um mecanismo semelhante, produzindo uma ferida seguida de cicatrização.

As características da biologia da placa de ateroma, além do seu grau de usurpação luminal, influenciam as manifestações clínicas desta doença. Esta compreensão melhorada da biologia da placa fornece uma percepção das diversas formas como a aterosclerose se pode apresentar clinicamente e as razões pelas quais a doença pode permanecer silenciosa ou estável durante períodos prolongados, pontuada por complicações agudas em determinados momentos. Uma maior compreensão da aterogênese fornece uma nova visão dos mecanismos que a ligam aos fatores de risco discutidos abaixo, indica de que forma as terapias atuais podem melhorar os resultados e sugere novos alvos para intervenção futura.

## ◆ O CONCEITO DE FATORES DE RISCO ATEROSCLERÓTICOS

O estudo sistemático dos fatores de risco para aterosclerose surgiram de um conjunto de resultados experimentais, assim como estudos transversais e finalmente de estudos longitudinais, realizados em humanos. O Framingham Heart Study, um estudo prospectivo e baseado na comunidade forneceu um apoio rigoroso para o conceito de que a hipercolesterolemia, a hipertensão e outros fatores estão correlacionados com o risco cardiovascular. Estudos observacionais semelhantes realizados por todo o mundo apoiaram o conceito de “fatores de risco” para a doença cardiovascular.

De um ponto de vista prático, os fatores de risco cardiovasculares que surgiram desses estudos podem ser divididos em duas categorias: os que podem ser modificados pelo estilo de vida e/ou farmacoterapia e os que são imutáveis, tais como a idade e o sexo. O peso das evidências que apoia vários fatores de risco é variável. Por exemplo, a hipercolesterolemia e a hipertensão aumentam certamente o risco coronário, mas a magnitude das contribuições de outros fatores de risco denominados não tradicionais, tais como os níveis de homocisteína, níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)] e infecção, permanece controversa. Além disso, alguns biomarcadores que preveem o risco cardiovascular podem não participar no mecanismo causal da doença ou das suas complicações. Por exemplo, estudos genéticos recentes sugerem que a proteína C reativa (PCR) não medeia a aterogênese só por si, apesar da sua capacidade para prever o risco. A **Tabela 241-1** enumera os fatores de risco reconhecidos pelo atual *National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III* (ATP III). As secções abaixo irão considerar alguns destes fatores de risco e abordagens para a sua modificação.

### Distúrbios lipídicos

As anormalidades nas lipoproteínas plasmáticas e as perturbações do metabolismo lipídico estão entre os fatores de risco de aterosclerose melhor estabelecidos e compreendidos. O **Capítulo 356** descreve as classes de lipoproteínas e fornece uma discussão detalhada sobre o metabolismo das lipoproteínas. As *guidelines* do ATP III atuais recomendam um rastreio do perfil lipídico em todos os adultos com >20 anos de idade. O rastreio deve incluir um perfil lipídico em jejum (colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL) repetido a cada 5 anos.

## TABELA 241-1 Principais Fatores de Risco (Exclusivos do Colesterol LDL) Que Modificam os Objetivos/Metas do LDL

Tabagismo
Hipertensão (TA $\geq 140/90$ mmHg ou sob medicação anti-hipertensiva)
Colesterol HDL baixo* [ $<1.0$ mmol/L ( $<40$ mg/dL)]
Diabetes mellitus
Histórico familiar de DAC prematura
DAC em familiar masculino de primeiro grau $<55$ anos em familiar feminino de primeiro grau $<65$ anos
Idade (homem $\geq 45$ anos; mulher $\geq 55$ anos)
Fatores de risco do estilo de vida
Obesidade (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )
Inatividade física
Dieta aterogénica
Fatores de risco emergentes
Lipoproteína(a)
Homocisteína
Fatores pró-trombóticos
Fatores pro-inflamatórios
Anomalia da glicémia em jejum
Aterosclerose subclínica

\* Colesterol HDL  $\geq 1,6$  mmol/L ( $\geq 60$  mg/dL) conta como um fator de risco “negativo”; a sua presença retira um fator de risco da contagem total.

**Abreviações:** IMC, índice de massa corporal; TA, tensão arterial; DAC, doença arterial coronária; HDL, lipoproteínas de alta densidade; LDL, lipoproteínas de baixa densidade.

**Fonte:** Modificado do Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (, Executive Summary). (Dr. Bethesda (Bethesda MD): National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 2001. Publicação NIH nº. 01-3670.)

As *guidelines* do ATP III esforçam-se por adequar a intensidade do tratamento ao risco de um indivíduo. Uma estimativa quantitativa do risco coloca os indivíduos em um de três níveis de tratamento (**Tabela 241-2**). O primeiro passo na aplicação destas orientações envolve a contagem dos fatores de risco de um indivíduo (Tabela 241-1). Os indivíduos com menos de dois fatores de risco posicionam-se no nível de menor intensidade de tratamento [LDL alvo  $4,1$  mmol/L ( $160$  mg/dL)]. Para os que apresentam dois ou mais fatores de risco, o passo seguinte envolve um simples cálculo que estima o risco de desenvolver doença arterial coronária (DAC) a 10 anos (Tabela 241-2); ver <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/> para obter o algoritmo e descarregar um calculador de risco. Os indivíduos com um risco a 10 anos de 20% posicionam-se no nível intermédio



**TABELA 241-2** Colesterol LDL Alvo, Limiares para Alterações Terapêuticas do Estilo de Vida (ATEV) e Terapêutica Farmacológica em Diferentes Categorias de Risco

Categoria de Risco	Objetivo	Nível de LDL, mmol/L (mg/dL)	
		Iniciar ATEV	Considerar Terapêutica Farmacológica
<b>Muito elevado</b> SCA ou DAC c/DM ou vários FRCs	<1,8 (<70)	≥1,8 (≥70)	≥1,8 (≥70)
<b>Elevado</b> DAC ou riscos equivalentes de DAC (risco a 10 anos >20%) Se LDL <2,6 (<100)	<2,6 (<100) [objetivo opcional: <1,8 (<70) <1,8 (<70)]	≥2,6 (≥100)	≥2,6 (≥100) [2,6 (<100): considerar terapêutica farmacológicas]
<b>Moderadamente elevado</b> 2 +fatores de risco (risco a 10 anos 10–20%)	<2,6 (<100)	≥3,4 (≥130)	≥3,4 (≥130) [2,6–3,3 (100–129): considerar terapêutica farmacológicas]
<b>Moderado</b> 2 +fatores de risco (risco <10%)	<3,4 (<130)	≥3,4 (≥130)	≥4,1 (≥160)
<b>Mais baixo</b> 0–1 fator de risco	<4,1 (<160)	≥4,1 (≥160)	≥4,9 (≥190)

**Abreviações:** SCA, síndrome coronária aguda; DAC, doença arterial coronária; FRCs, fatores de risco coronários; DM, diabetes mellitus; LDL, lipoproteínas de baixa densidade.

**Fonte:** Adaptado de S Grundy et al: Circulation 110:227, 2004.

As terapias para reduzir o LDL não parecem exercer o seu efeito benéfico em eventos cardiovasculares através de uma “regressão” marcada das estenoses. Estudos de redução lipídica com monitorização angiográfica demonstraram, no máximo, uma redução modesta das estenoses das artérias coronárias ao longo da duração do estudo, apesar das evidências abundantes da redução de eventos. Estes resultados sugerem que o mecanismo benéfico de diminuição de lípidos não requer uma redução substancial nas estenoses fixas. O benefício pode derivar da “estabilização” das lesões ateroscleróticas sem diminuição da estenose. Tal estabilização das lesões ateroscleróticas e a diminuição dos eventos coronários que a acompanha podem resultar da saída dos lípidos ou de aspetos da biologia da aterogénese, como os que são acima discutidos, que tem influência favorável.

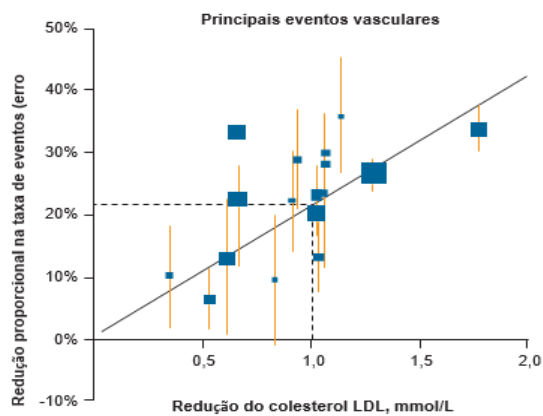
<3,4 mmol/L (<130 mg/dL)]. Aqueles que tenham um risco calculado

de DAC a 10 anos >20%, qualquer evidência de aterosclerose estabelecida ou diabetes (atualmente considerada um equivalente de risco de DAC), inserem-se no grupo de tratamento mais intensivo [objetivo LDL <2,6 mmol/L (<100 mg/dL)]. Os membros do painel ATP III sugeriram recentemente um alvo de <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) para os doentes de risco muito elevado e como um objetivo opcional para doentes com risco elevado com base em dados de ensaios clínicos recentes (Tabela 241-2). Para além do algoritmo de Framingham, existem múltiplos calculadores de risco para vários países ou regiões. Os calculadores de risco que incorporam histórico familiar de DAC prematura e um marcador de inflamação (PCR) foram validados para as mulheres e os homens dos EUA. A primeira medida para atingir o LDL alvo envolve alterações terapêuticas do estilo de vida (ATEV), incluindo uma dieta específica e recomendações de exercício físico estabelecidas pelas *guidelines*. De acordo com os critérios do ATP III, os doentes com níveis LDL que ultrapassem o objetivo para o seu grupo de risco em >0,8 mmol/L (>30 mg/dL) devem ser considerados para terapêutica farmacológica. Em doentes com os triglicéridios >2,6 mmol/L (>200 mg/dL), as *guidelines* do ATP III especificam um segundo objetivo para a terapia: “colesterol não HDL” (simplesmente,

o nível de colesterol HDL subtraído ao colesterol total). Os limiares de decisão terapêutica para colesterol não HDL são 0,8 mmol/L (30 mg/dL) acima dos valores usados para o LDL.

Um conjunto extenso e crescente de evidências rigorosas apoia atualmente a eficácia da gestão agressiva do LDL. A adição de terapêutica medicamentosa a medidas dietéticas e outras medidas não farmacológicas reduz o risco cardiovascular em doentes com aterosclerose coronária estabelecida, assim como em indivíduos que não sofreram eventos DAC anteriormente (Fig. 241-3). Uma vez que as *guidelines* surgem, frequentemente, com um desfazamento relativamente à base factual proveniente dos ensaios clínicos, o médico pode decidir exercer uma avaliação clínica para tomar decisões terapêuticas em doentes individuais.

Além disso, uma vez que as lesões volumosas podem projetar-se de forma abluminal em vez de para dentro do lúmen, devido ao alargamento complementar, a diminuição dessas placas pode não ser evidente em angiograma. O benefício consistente da redução de LDL pelos inibidores da redutase da inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) (estatinas), observado em muitos grupos de risco depende não só dos seus efeitos saudáveis no perfil lipídico, mas também na modulação direta da biologia da placa, independente da redução lipídica.



**Figura 241-3** A diminuição de lípidos reduz eventos coronários como está refletido neste gráfico que demonstra a redução nos principais eventos cardiovasculares em função do nível de lipoproteínas de baixa densidade, num compêndio de ensaios clínicos com estatinas. (*Adaptado de CTT Collaborators, Lancet 366:1267, 2005.*) Foram adicionados os estudos The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), Treating to New Targets (TNT) e Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL).



Uma nova classe de fármacos de redução do LDL diminui a absorção de colesterol pelo intestino delgado proximal ao atuar num transportador de colesterol do enterócito, denominado proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). O inibidor da NPC1L1 ezetimibe fornece um adjuvante útil para as terapias atuais para atingir o LDL alvo. No entanto, ainda não existe nenhuma evidência de ensaios clínicos que demonstre que a ezetimibe melhora os resultados da DAC. Uma vez que o mecanismo através do qual os níveis elevados de LDL promovem a aterogênese envolve, provavelmente, modificação oxidativa, vários ensaios testaram a possibilidade da terapêutica vitamínica antioxidante poder reduzir os eventos da DAC. Ensaios clínicos rigorosos e devidamente controlados falharam em demonstrar que a terapêutica vitamínica antioxidante melhora os resultados da DAC. Portanto, a base factual atual *não* apoia a utilização de vitaminas antioxidantes para esta indicação. A utilização clínica de estratégias farmacológicas eficazes para reduzir o LDL tem diminuído significativamente os eventos cardiovasculares, mas mesmo a sua utilização ideal nos ensaios clínicos evita apenas uma minoria destes desfechos. Assim, outros aspetos do perfil lipídico tornaram-se alvos tentadores para abordar a carga residual da doença cardiovascular que persiste apesar da redução agressiva do LDL. De facto, na era “pós-estatina”, os doentes com níveis LDL alvo ou inferiores, apresentam com frequência síndromes coronárias agudas. Os níveis baixos de HDL representam um problema crescente em doentes com DAC à medida que a prevalência da síndrome metabólica e diabetes aumenta. Os níveis HDL do sangue variam de forma inversa ao dos triglicéridos e o papel independente dos triglicéridos como um fator de risco cardiovascular permanece incerto. Por estas razões, surgiram abordagens para aumentar o HDL como o próximo obstáculo proeminente no tratamento da dislipidemia. A perda de peso e atividade física podem aumentar o HDL. O ácido nicotínico, particularmente em combinação com estatinas, pode aumentar significativamente o HDL. Alguns dados de ensaios clínicos apoiam a eficácia do ácido nicotínico na redução do risco cardiovascular. No entanto, o rubor e prurido continuam a ser um desafio à aceitação por parte do doente, mesmo com formas de dosagem melhoradas do ácido nicotínico. Uma combinação de ácido nicotínico com um inibidor de recetor prostaglandina D, um mediador do rubor, pode limitar este efeito indesejado do ácido nicotínico e encontra-se atualmente em ensaios clínicos, mas ainda não recebeu aprovação regulamentar. Os agonistas de recetores nucleares fornecem outra via potencial para aumentar os níveis HDL. Ainda assim, doentes tratados com agonistas recetores ativados por proliferadores da peroxissoma alfa e gama (PPAR- $\alpha$  e  $\gamma$ ) não demonstraram melhorias de forma consistente nos desfechos cardiovasculares e, pelo menos, alguns agonistas PPAR foram associados a piores desfechos cardiovasculares. Outros agentes em desenvolvimento clínico aumentam os níveis HDL inibindo a proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP). O primeiro destes agentes a ser submetido a uma avaliação clínica em grande escala demonstrou um aumento nos eventos adversos, o que levou à cessação do seu desenvolvimento. Estudos clínicos atualmente em desenvolvimento irão avaliar a eficácia de outros inibidores CETP que não possuem algumas das reações adversas indesejadas que foram encontradas no primeiro agente.

**TABELA 241-3** Identificação clínica da Síndrome Metabólica— Quaisquer Três Fatores de Risco

Fator de Risco	Nível de Definição
<b>Obesidade abdominal</b>	
Homens (circunferência da cintura)	>102 Cm (>40 polegadas)
Mulheres	>88 Cm (>35 polegadas)
Triglicéridos	>1,7 mmol/L (>150 mg/dL)
<b>Colesterol HDL</b>	
Homens	<1 mmol/L (<40 mg/dL)
Mulheres	<1,3 mmol/L (<50 mg/dL)
Tensão arterial	≥130/≥85 mmHg
Glicose em jejum	>6,1 mmol/L (>110 mg/dL)

O excesso de peso e a obesidade estão associados à resistência à insulina e à síndrome metabólica. No entanto, a presença de obesidade abdominal está mais correlacionada com fatores de risco metabólicos do que um índice de massa corporal (IMC) elevado. Portanto, a simples medição da circunferência da cintura é recomendada para identificar o componente IMC da síndrome metabólica.

Alguns doentes do sexo masculino podem desenvolver vários fatores de risco metabólicos quando a circunferência da cintura aumenta apenas ligeiramente [por exemplo, 94–102 cm (37–39 polegadas)]. Tais doentes podem apresentar uma forte contribuição genética para a resistência à insulina. Devem beneficiar de alterações ao estilo de vida, assim como os homens com aumentos categóricos da circunferência da cintura.

### Hipertensão

(Ver também Cap. 247) Vários dados epidemiológicos que defendem existir uma relação entre a hipertensão e o risco aterosclerótico e extensas evidências de ensaios clínicos, estabeleceram que o tratamento farmacológico da hipertensão pode reduzir o risco de AVC, insuficiência cardíaca e eventos da DAC.

### Diabetes mellitus, resistência à insulina e síndrome metabólica

(Ver também Cap. 344) A maior parte dos doentes com diabetes mellitus morre de aterosclerose e das suas complicações. O envelhecimento e a obesidade crescente são a base da epidemia atual da diabetes mellitus de tipo 2. O perfil lipoproteico anormal, associado a resistência à insulina, denominado de *dislipidemia diabética*, é responsável em parte pelo elevado risco cardiovascular em doentes com diabetes de tipo 2. Embora os indivíduos diabéticos tenham, geralmente, níveis de colesterol LDL próximos da média, as partículas LDL tendem a ser menores e mais densas, logo, mais aterogénicas. Baixo HDL e níveis elevados de triglicéridos são outras das características da dislipidemia diabética. A hipertensão também acompanha com frequência a obesidade, resistência à insulina e dislipidemia. De facto, as *guidelines* do ATP III reconhecem atualmente este conjunto de fatores de risco e fornecem critérios para o diagnóstico da “síndrome metabólica” (Tabela 241-3). Apesar das preocupações legítimas sobre se os componentes em conjunto conferem mais risco que um componente individual, o conceito de síndrome metabólica pode oferecer utilidade clínica.

Os objetivos terapêuticos para intervenção nestes doentes incluem a abordagem das causas subjacentes, como a obesidade e a atividade física reduzida, através de ATEV.

As *guidelines* do ATP III fornecem um plano explícito passo a passo para implementação de ATEV e o tratamento dos fatores de risco deve acompanhar as ATEV. Estabelecer esse controlo glicémico estrito reduz o risco de complicações macrovasculares da diabetes, tendo provado ser mais elusivo que os efeitos benéficos estabelecidos nas complicações microvasculares, tais como a retinopatia e a doença renal. De facto, um controlo glicémico “apertado” pode aumentar os eventos adversos em doentes com diabetes de tipo 2, dando ainda mais importância ao controlo agressivo de outros aspetos de risco desta população de doentes. Nesta matéria, vários ensaios clínicos, incluindo o estudo Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) que abordou especificamente a população diabética, demonstraram benefícios inequívocos da terapia com inibidor da redutase da HMG-CoA em doentes diabéticos em todos os níveis de colesterol LDL (exceto nos doentes com doença renal em fase terminal). Em virtude do benefício consistente do tratamento com estatinas para as populações diabéticas e os resultados bem mais ambíguos com os agonistas PPAR, a posição atual da American Diabetic Association (associação americana para a diabetes) de que as estatinas sejam consideradas para pessoas com diabetes, e mais de 40 anos de idade, que tenham um nível de colesterol  $\geq 135$ , parece amplamente justificada. Entre os agentes orais hipoglicemiantes, a metformina tem a melhor base factual em redução de eventos cardiovasculares. As populações diabéticas parecem retirar um benefício em particular de estratégias anti-hipertensoras que bloqueiam a ação da angiotensina II. Assim, o regime hipotensor para os doentes com síndrome metabólica deve incluir, quando possível, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina. A maior parte destes indivíduos precisará de mais do que um agente anti-hipertensor para atingir o objetivo de pressão arterial recentemente atualizado pela American Diabetes Association de 130/80 mmHg.

### Sexo masculino/estado pós-menopausa

Décadas de estudos observacionais verificaram um risco coronário excessivo em homens comparativamente com mulheres antes da menopausa. No entanto, após a menopausa, o risco coronário acelera nas mulheres. Pelo menos parte da aparente proteção das mulheres antes da menopausa contra a DAC deriva dos níveis de HDL relativamente superiores comparativamente aos dos homens. Após a menopausa, os valores HDL caem em conjunto com um aumento do risco coronário. A terapia com estrogénio baixa o colesterol LDL e aumenta o colesterol HDL, alterações essas que devem diminuir o risco coronário.

Vários estudos observacionais e experimentais sugeriram que a terapia com estrogénio reduz o risco coronário. No entanto, uma série de ensaios clínicos não conseguiu demonstrar um benefício líquido do estrogénio nos resultados da DAC, com ou sem progestina. No estudo Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), mulheres em estado pós-menopáusico, sobreviventes de EAM receberam de forma randomizada uma combinação de estrogénio/progestativo ou placebo. Este estudo não mostrou uma redução em geral nos eventos coronários recorrentes no grupo de tratamento ativo. De facto, na fase inicial dos 5 anos de duração deste ensaio, verificou-se uma tendência para um aumento dos eventos vasculares nas mulheres tratadas. Um acompanhamento prolongado desta coorte não demonstrou um benefício acrescido no grupo de tratamento. O grupo do estudo Women’s Health Initiative (WHI), utilizando um regime semelhante de estrogénio com progesterona foi suspenso devido a um pequeno mas significativo risco de eventos cardiovasculares, AVC e cancro da mama. O grupo do WHI com estrogénio sem progestina (realizado em mulheres sem útero) foi suspenso precocemente devido a um aumento em AVCs e não foi capaz de oferecer proteção contra a morte por EM ou DAC durante uma observação de 7 anos.

O excesso de eventos cardiovasculares nestes estudos pode

resultar de um aumento em tromboembolia (**Cap. 348**). Os médicos devem trabalhar com as suas doentes para obter informação e ajudar a medir o risco de DAC, baixo mas evidente, do estrogénio  $\pm$ progestina contra os benefícios nos sintomas pós-menopáusicos e na osteoporose, tendo em conta as preferências pessoais. Análises *a posteriori* dos estudos observacionais sugerem que a terapia de estrogénio em mulheres de idade inferior ou próxima à menopausa, em vez das mulheres inscritas no WHI, pode conferir um benefício cardiovascular. Assim, o *timing* em relação à menopausa ou a idade em que se começa a terapia de estrogénio pode influenciar o seu equilíbrio risco/benefício. A falta de eficácia da terapia de estrogénio em reduzir o risco cardiovascular acentua a necessidade de atenção redobrada para os fatores de risco conhecidos e modificáveis nas mulheres. Os recentes ensaios JUPITER randomizaram para uma estatina ou placebo mais de 6000 mulheres com mais de 65 anos, sem doenças cardiovasculares conhecidas, com LDL 130 mg/dL e PCR de alta sensibilidade 2 mg/L. As mulheres tratadas com estatina tiveram uma redução drástica dos eventos cardiovasculares, assim como os homens. Este ensaio, que incluiu mais mulheres que qualquer outro estudo anterior com estatinas, fornece fortes evidências que apoiam a eficácia de estatinas nas mulheres que cumprem os critérios de inclusão.

### Coagulação desregulada ou fibrinólise

A trombose causa as complicações mais graves da aterosclerose. A tendência para formar trombos e/ou lisar os coágulos uma vez formados influencia claramente as manifestações da aterosclerose. A trombose provocada pela rutura de um ateroma e a subsequente cicatrização pode promover o crescimento da placa. Algumas características individuais podem influenciar a trombose ou fibrinólise e receberam atenção como potenciais fatores de risco coronário. Por exemplo, os níveis de fibrinogénio estão correlacionados com o risco coronário e fornecem informação sobre o risco coronário independentemente do perfil lipoproteico.

A estabilidade de um trombo arterial depende do equilíbrio entre os fatores fibrinolíticos, tais como a plasmina, e inibidores do sistema fibrinolítico, tais como o inibidor 1 do ativador de plasminogénio (PAI-1). Os indivíduos com diabetes mellitus ou síndrome metabólica têm níveis elevados de

PAI-1 no plasma, o que provavelmente contribui para o risco aumentado de eventos trombóticos. A Lp(a) (**Cap. 356**) pode modular a fibrinólise e os indivíduos com níveis elevados de Lp(a) têm um risco superior de DAC.

A aspirina reduz os eventos da DAC em vários contextos. O **Capítulo 243** discute a terapia com aspirina na doença cardíaca isquémica, o **Cap.244** revê as recomendações para o tratamento com aspirina nas síndromes coronárias agudas e o **Cap. 370** descreve o papel da aspirina na prevenção do AVC isquémico recorrente. Na prevenção primária, os dados de ensaios agrupados mostraram que o tratamento com uma dose baixa de aspirina (81 mg/d a 325 mg em dias alternados) pode reduzir o risco de um primeiro EM nos homens. Embora o recente estudo Women’s Health Study (WHS) tenha mostrado que a aspirina (100 mg em dias alternados) reduz os AVCs em 17%, esta não evitou o EM nas mulheres. As *guidelines* atuais da American Heart Association (AHA) recomendam a utilização de uma dose baixa de aspirina (75–160 mg/d) para mulheres com elevado risco cardiovascular (risco a 10 anos  $\geq 20\%$ ), para homens com risco de DAC a 10 anos  $\geq 10\%$  e para todos os doentes tolerantes à aspirina com doença cardiovascular estabelecida e que não tenham contraindicações.

### Homocisteína

Um vasto conjunto de literatura sugere que existe uma relação entre hiperhomocisteinémia e eventos coronários. Várias mutações nas enzimas envolvidas na acumulação de homocisteína correlacionam-se com trombose e nalguns estudos, com risco coronário. Estudos prospetivos não mostraram uma utilidade robusta da hiperhomocisteinémia na estratificação do risco de DAC. Ensaio clínico não demonstraram que as intervenções para reduzir os níveis de homocisteína diminuem os eventos de DAC. O enriquecimento da dieta nos EUA com ácido fólico para reduzir defeitos do tubo neural diminuiu os níveis de homocisteína da população em geral. A medição dos níveis de homocisteína deve ser reservada para os indivíduos com aterosclerose em idade jovem ou desproporcional aos fatores de risco estabelecidos. Os médicos que aconselharem o consumo de suplementos que contenham ácido fólico devem ter em consideração que este tratamento pode ocultar anemia perniciosa.

### Inflamação

Evidências clínicas crescentes mostram que os marcadores de inflamação estão correlacionados com risco coronário. Por exemplo, os níveis plasmáticos da PCR, medidos por método de alta sensibilidade (PCR-as), preveem prospetivamente o risco de EM. Os níveis de PCR também estão correlacionados com o resultado em doentes com síndromes coronárias agudas. Em contraste com muitos outros fatores de risco novos, a PCR adiciona informação preditiva à que deriva dos fatores de risco estabelecidos, tais como os que se incluem na pontuação de Framingham (Fig. 241-4). Estudos recentes de randomização Mendeliana não apoiam um papel causal da PCR na doença cardiovascular. Assim, a PCR serve como um biomarcador validado do risco, mas provavelmente não como um contribuinte direto para a patogénia.

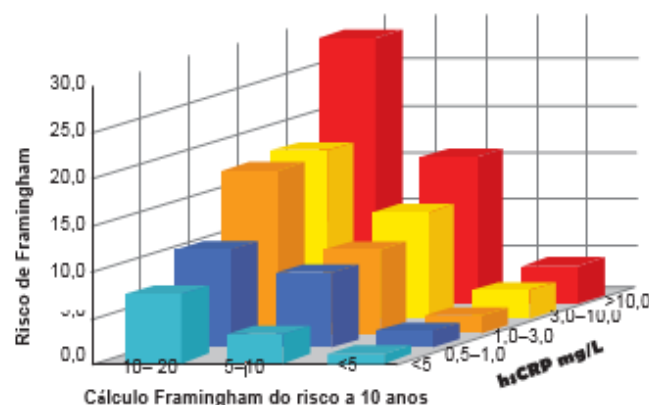
As elevações dos reagentes da fase aguda, tais como o fibrinogénio e a PCR, refletem a carga inflamatória geral, não só os focos de inflamação vascular. O tecido adiposo visceral liberta citocinas pró-inflamatórias que levam à produção de PCR e pode representar um estímulo extravascular importante para a elevação dos marcadores inflamatórios em indivíduos obesos e com excesso de peso. De facto, os níveis de PCR aumentam com o índice de massa corporal (IMC) e a perda de peso reduz os níveis de PCR. Agentes infecciosos também podem fornecer estímulos inflamatórios relacionados com risco cardiovascular. Até à data, os ensaios clínicos randomizados não apoiaram a utilização de antibióticos para reduzir o risco de DAC.

Evidências intrigantes sugerem que a terapia de diminuição de lípidos reduz os eventos coronários em parte, ao silenciar os aspetos inflamatórios da patogénia da aterosclerose. Por exemplo, no ensaio JUPITER, uma análise predeterminada mostrou que aqueles que a tingiram níveis mais baixos, tanto de LDL como de PCR, tiveram melhores resultados clínicos que aqueles que apenas atingiram o nível mais baixo quer do marcador inflamatório ou da lipoproteína aterogénica (Fig. 241-5).

Grupo	N	Valor
Placebo	7832	1,11
LDL $\geq$ 70 mg/dL, hsCRP $\geq$ 2 mg/L	1384	1,11
LDL < 70 mg/dL, hsCRP $\geq$ 2 mg/L	2921	0,62
LDL $\geq$ 70 mg/dL, hsCRP < 2 mg/L	726	0,54
LDL < 70 mg/dL, hsCRP < 2 mg/L	2685	0,38

**Figura 241-5** Provas do estudo JUPITER que mostram que tanto as ações de redução do LDL como as anti-inflamatórias contribuem para o benefício da terapia com estatina na prevenção primária. Ver texto para explicação. hsCRP,

Análises semelhantes de estudos sobre tratamento com estatinas em doentes após síndromes coronárias agudas mostraram o mesmo padrão. O efeito anti-inflamatório das estatinas parece independente da redução de LDL, uma vez que, em vários ensaios clínicos, estas duas variáveis correlacionam-se muito precariamente em indivíduos isolados.

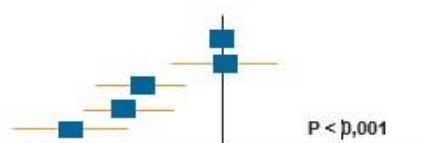


**Figura 241-4** O nível de Proteína C reativa (PCR) contribui para o valor preditivo da pontuação de Framingham. hsCRP, medição de alta sensibilidade da PCR. (Adaptado de PM Ridker et al: *Circulation* 109:2818, 2004.)

### Alteração do estilo de vida

A prevenção da aterosclerose representa um desafio a longo prazo para todos os profissionais de saúde e para a política de saúde pública. Tanto os profissionais como as organizações que fornecem cuidados de saúde devem esforçar-se por ajudar os doentes a otimizar os seus perfis de fatores de risco, muito antes da doença aterosclerótica se manifestar. De uma perspetiva de saúde pública, a atual acumulação de risco cardiovascular na juventude e em determinadas populações minoritárias representa uma preocupação particularmente problemática.

O plano de cuidados para todos os doentes vistos por internistas deve incluir medidas para avaliar e minimizar o risco cardiovascular. Os médicos devem aconselhar os doentes sobre os riscos do tabagismo para a saúde e oferecer orientação e recursos para deixar de fumar. Da mesma forma, os médicos devem aconselhar todos os doentes a desenvolverem hábitos de atividade física e dietéticos prudentes de forma a manterem um peso corporal ideal. As declarações, tanto do National Institutes of Health (NIH) e da AHA, recomendam pelo menos 30 minutos de atividade física de intensidade moderada por dia. A obesidade, em particular o padrão masculino de acumulação de acumulação centrípeta ou visceral de gordura, pode contribuir para os elementos da síndrome metabólica (Tabela 241-3). Os médicos devem encorajar os seus doentes a tomarem responsabilidade pessoal pelo comportamento relacionado com os fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento prematuro da doença aterosclerótica. Um aconselhamento consciente e educação dos doentes pode evitar a necessidade de medidas farmacológicas para reduzir o risco coronário.



medição de alta sensibilidade proteína C reativa (PCR). (Adaptado de PM Ridker et al: *Lancet* 373:1175, 2009.)



Um painel crescente de marcadores de risco coronário apresenta uma série perturbadora para o profissional. Os marcadores medidos no sangue periférico incluem frações de tamanho das partículas LDL e concentrações de homocisteína, Lp(a), fibrinogênio, PCR, PAI-1, mieloperoxidase e fosfolipase A<sub>2</sub> associada à lipoproteína, entre muitos outros. Em geral, esses testes especializados adicionam pouco à informação disponível de um histórico cuidado e exame físico combinados com a medição do perfil das lipoproteínas plasmáticas e a glicemia em jejum. A medição da PCR de alta sensibilidade pode provar ser uma exceção devido à sua robustez na predição do risco, facilidade de reprodução e medição uniformizada, relativa estabilidade nos indivíduos ao longo do tempo e, principalmente, à capacidade de ampliar as informações de risco disponibilizadas pelas medições padrão como os componentes da pontuação Framingham de risco (Fig. 241-4). A adição de informação relativa ao histórico familiar de aterosclerose prematura nos pais (um indicador de suscetibilidade genética de simples obtenção, juntamente com o marcador de inflamação PCR-as, permite uma correta reclassificação do risco em indivíduos — especialmente aqueles que foram colocados no nível de risco intermédio pelas pontuações Framingham. No entanto, as indicações atuais recomendam a utilização do teste PCR-as apenas para os indivíduos deste grupo de risco de eventos DAC (10 – 20%, risco a 10 anos).

Os dados disponíveis não apoiam a utilização de estudos de imagem para rastreamento de doença subclínica (por exemplo, medição da espessura da íntima/média das artérias carótidas, calcificação da artéria coronária e utilização de angiografia coronária por tomografia computadorizada). A utilização inapropriada de tais modalidades de imagiologia pode promover um excesso de alarme em indivíduos assintomáticos e levar a um diagnóstico invasivo e procedimentos terapêuticos de valor não comprovado. A difusão da aplicação dessas modalidades de rastreamento deve aguardar provas de que da sua aplicação derivam benefícios clínicos.

Os progressos em genética humana são consideravelmente promissores para a previsão de risco e para a individualização da terapia cardiovascular. Muitos relatórios identificaram polimorfismos de nucleótido único (SNPs) em genes candidatos como preditores de risco cardiovascular. Até à data, a validação desses marcadores genéticos de risco e resposta à medicação em várias populações tem-se revelado frequentemente desapontante. O aparecimento de tecnologia que permite obter rastreios ao genoma relativamente rápidos e de baixo custo, em contraste com a maioria dos estudos SNP, levou à identificação de locais de variação genética que indicam de forma reprodutível um risco cardiovascular aumentado (por exemplo, o cromossoma 9p21). Os resultados dos estudos genéticos devem identificar novos potenciais alvos terapêuticos (por exemplo, a enzima mutada na hipercolesterolemia autossômica dominante, abreviada *PCSK9*) e podem levar a testes genéticos que ajudem a aperfeiçoar a avaliação do risco cardiovascular no futuro.

#### ♦ O DESAFIO DA IMPLEMENTAÇÃO: ALTERAR O COMPORTAMENTO DO MÉDICO E DO DOENTE

Apesar da redução das taxas de morte coronária ajustadas à idade, a mortalidade cardiovascular mundial está a aumentar devido ao envelhecimento da população, à diminuição de doenças transmissíveis e à prevalência aumentada de fatores de risco em países em desenvolvimento. Continuam a existir enormes desafios relativamente à transposição da base factual atual para a prática. Os médicos têm de aprender a ajudar os indivíduos a adotar um estilo de vida saudável de uma forma culturalmente apropriada e a utilizar as suas ferramentas farmacológicas, cada vez mais potentes, de forma mais eficiente e económica. Os obstáculos atuais e com base científica à implementação da prevenção e tratamento da aterosclerose

envolvem a economia, educação, consciencialização por parte do médico e adesão do doente aos regimes recomendados. Os objetivos futuros para o tratamento da aterosclerose devem incluir uma implementação mais difundida das *guidelines* atuais com base científica relativamente à gestão dos fatores de risco e quando apropriado, terapia medicamentosa.

#### LEITURAS ADICIONAIS

Alberti KG et al: Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640, 2009.

D'Agostino RB et al: General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 117:743, 2008.

Delahoy PJ et al: The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis. *Clin Ther* 31:236, 2009

Hamsten A, Eriksson P: Identifying the susceptibility genes for coronary artery disease: From hyperbole through doubt to cautious optimism. *J Intern Med* 263:538, 2008

Libby P et al: Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 54:2129, 2009

Mosca L et al: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: atualização de 2007. *Circulation* 115:1481, 2007.

Ridker PM et al: C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 118:2243, 2008.

Shao B, Heinecke JW: HDL, lipid peroxidation, and atherosclerosis. *J Lipid Res* 50:599, 2009



**Harrison's Principles of Internal Medicine, Capítulo 241**  
Documento Bilingue para Revisão



**Páginas de Harrisons Principles of Internal Medicine, 18th Edition**  
**CAUTION: Do not change segment ID or source text**  
**MQ755811 829806fa-e23a-4161-94de-9a7c2a2f0092**

ID	English	Portuguese (Portugal)	Comment	Status
1	[1][2]SECTION 5[3][4][5]Vascular Disease{6}	[1][2]SECÇÃO 5[3][4][5]Doença Vascular{6}		Confirmed
2	[1][2][3]CHAPTER[4]{5}[6]241 {7}	[1][2][3]CAPÍTULO[4]{5}[6]241 {7}		Confirmed
3	[1]The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis{2}	[1]Patogenia, Prevenção e Tratamento da Aterosclerose{2}		Confirmed
4	[1]Peter Libby{2}	[1]Peter Libby{2}		Confirmed
5	[1][2]PATHOGENESIS{3}	[1][2]PATOGENIA{3}		Confirmed
6	[1]Atherosclerosis remains the major cause of death and premature disability in developed societies.	[1]A aterosclerose continua a ser a principal causa de morte e incapacidade prematura nas sociedades desenvolvidas.		Confirmed
7	Moreover, current predictions estimate that by the year 2020 cardiovascular diseases, notably atherosclerosis, will become the leading global cause of total disease burden.	Além disso, as previsões atuais estimam que em 2020, as doenças cardiovasculares, nomeadamente a aterosclerose, tornar-se-ão a principal causa global do fardo total das doenças.		Confirmed
8	Although many generalized or systemic risk factors predispose to its development, atherosclerosis affects various regions of the circulation preferentially and has distinct clinical manifestations that depend on the particular circulatory bed affected.	Embora muitos fatores de risco generalizados ou sistêmicos predisponham o seu desenvolvimento, a aterosclerose afeta várias regiões da circulação preferencialmente e tem manifestações clínicas diferentes, que dependem do leito circulatório afetado em particular.		Confirmed
9	Atherosclerosis of the coronary arteries commonly causes myocardial infarction (MI) {1}[2](Chap.	A Aterosclerose das artérias coronárias causa geralmente enfarte do miocárdio (EM) {1}[2](Cap.		Confirmed
10	245) {1}[2]and angina pectoris {3}[4](Chap.	245) {1}[2]e angina de peito{3}[4](Cap.		Confirmed
11	243){1}[2].	243){1}[2].		Confirmed (73%)
12	Atherosclerosis of the arteries supplying the central nervous system frequently provokes strokes and transient cerebral ischemia {1}[2](Chap.	A aterosclerose das artérias que fornecem o sistema nervoso central provoca frequentemente AVCs e isquemia cerebral transitória {1}[2](Cap.		Confirmed
13	370){1}[2].	370){1}[2].		Confirmed (99%)
14	In the peripheral circulation, atherosclerosis causes intermittent claudication and gangrene and can jeopardize limb viability.	Na circulação periférica, a aterosclerose causa claudicação intermitente e gangrena e pode prejudicar a viabilidade dos membros.		Confirmed
15	Involvement of the splanchnic circulation can cause mesenteric ischemia.	O envolvimento da circulação esplâncnica pode causar isquemia mesentérica.		Confirmed
16	Atherosclerosis can affect the kidneys either directly (e.g., renal artery stenosis) or as a common site of atheroembolic disease {1}[2](Chap.	A aterosclerose pode afetar os rins diretamente (por exemplo, através de estenose da artéria renal) ou como um local comum para a doença ateroembólica {1}[2](Cap.		Confirmed
17	248){1}[2].{3}	248){1}[2]{3}.		Confirmed (98%)
18	[1]Even within a particular arterial bed, stenoses due to atherosclerosis tend to occur focally, typically in certain predisposed regions.	[1]Mesmo dentro de um leito arterial em particular, as estenoses devido à aterosclerose tendem a ocorrer focalmente, tipicamente em determinadas regiões predispostas.		Confirmed
19	In the coronary circulation, for example, the proximal left anterior descending coronary artery exhibits a particular	Por exemplo, na circulação coronária, o segmento proximal da artéria coronária anterior esquerda exhibe uma predileção		Confirmed



	predilection for developing atherosclerotic disease.	particular para desenvolver a doença aterosclerótica.		
20	Similarly, atherosclerosis preferentially affects the proximal portions of the renal arteries and, in the extracranial circulation to the brain, the carotid bifurcation.	Similarmente, a aterosclerose afeta preferencialmente as porções proximais das artérias renais e na circulação extracranial para o cérebro, a bifurcação carotídea.		Confirmed
21	Indeed, atherosclerotic lesions often form at branching points of arteries which are regions of disturbed blood flow.	Na verdade, as lesões ateroscleróticas formam-se frequentemente em pontos ramificados das artérias, que são regiões de fluxo sanguíneo perturbado.		Confirmed
22	Not all manifestations of atherosclerosis result from stenotic, occlusive disease.	Nem todas as manifestações da aterosclerose resultam da doença estenótica oclusiva.		Confirmed
23	Ectasia and the development of aneurysmal disease, for example, frequently occur in the aorta {1}[2](Chap.	Por exemplo, a ectasia e o desenvolvimento da doença aneurismática ocorrem, frequentemente, na aorta {1}[2](Cap.		Confirmed
24	248){1}[2].	248){1}[2].		Confirmed (100%)
25	In addition to focal, flow-limiting stenoses, nonocclusive intimal atherosclerosis also occurs diffusely in affected arteries, as shown by intravascular ultrasound and postmortem studies.{1}	Além das estenoses focais e limitadoras do fluxo, a aterosclerose não oclusiva intimal também ocorre difusamente em artérias afetadas, como foi demonstrado em estudos de ultra-som intravascular e postmortem.{1}		Confirmed
26	{1}Atherogenesis in humans typically occurs over a period of many years, usually many decades.	{1}A aterogénese em humanos ocorre, tipicamente, durante um período de muitos anos, geralmente muitas décadas.		Confirmed
27	Growth of atherosclerotic plaques probably does not occur in a smooth, linear fashion but discontinuously, with periods of relative quiescence punctuated by periods of rapid evolution.	O crescimento das placas ateroscleróticas provavelmente não ocorre de forma suave e linear, mas descontinuamente, com períodos de relativa quiescência pontuado com períodos de rápida evolução.		Confirmed
28	After a generally prolonged "silent" period, atherosclerosis may become clinically manifest.	Após um período "silencioso" geralmente prolongado, a aterosclerose pode manifestar-se clinicamente.		Confirmed
29	The clinical expressions of atherosclerosis may be {1}[2]chronic{3}[4], as in the development of stable, effort-induced angina pectoris or predictable and reproducible intermittent claudication.	As expressões clínicas da aterosclerose podem ser {1}[2]crônicas{3}[4], pelo desenvolvimento de angina de peito induzida pelo esforço, ou claudicação intermitente previsível e reprodutível.		Confirmed
30	Alternatively, a dramatic {1}[2]acute {3}[4]clinical event such as MI, stroke, or sudden cardiac death may first herald{1}	Alternativamente, um evento clínico dramático e {1}[2]agudo{3}[4], como um EM, AVC ou morte cardíaca súbita pode ser um primeiro precursor{1}		Confirmed
31	{1}[2]the presence of atherosclerosis.	{1}[2]da presença da aterosclerose.		Confirmed
32	Other individuals may never experience clinical manifestations of arterial disease despite the presence of widespread atherosclerosis demonstrated postmortem.{1}	Outros indivíduos podem nunca demonstrar manifestações clínicas da doença arterial, apesar da presença difundida da aterosclerose demonstrada <i>postmortem</i> .{1}		Confirmed
33	{1}CHAPTER 241[2]{3}[4]The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis{5}	{1}CAPÍTULO 241[2]{3}[4]Patogenia, Prevenção e Tratamento da Aterosclerose{5}		Confirmed (83%)
34	{1}INITIATION OF ATHEROSCLEROSIS{2}	{1}INÍCIO DA ATEROSCLEROSE{2}		Confirmed (69%)
35	{1}An integrated view of experimental results in animals and studies of human atherosclerosis suggests that the "fatty streak" represents the initial lesion of atherosclerosis.	{1}Uma visão integrada dos resultados experimentais em animais e estudos sobre aterosclerose humana sugere que a "estria lipídica" representa a lesão inicial da aterosclerose.		Confirmed
36	These early lesions most often seem to arise from focal increases	Estas lesões iniciais parecem, frequentemente, surgir de		Confirmed

	in the content of lipoproteins within regions of the intima.	aumentos focais do conteúdo de lipoproteínas nas regiões da íntima.		
37	This accumulation of lipoprotein particles may not result simply from increased permeability, or "leakiness," of the overlying endothelium {1}[2](Fig. 241-1){3}[4].	Esta acumulação de partículas de lipoproteína pode não resultar simplesmente de um aumento da permeabilidade, ou "fugas" do endotélio sobrejacente {1}[2](Fig. 241-1){3}[4].		Confirmed
38	Rather, the lipoproteins may collect in the intima of arteries because they bind to constituents of the extracellular matrix, increasing the residence time of the lipid-rich particles within the arterial wall.	Em vez disso, as lipoproteínas podem acumular-se na íntima das artérias porque se ligam aos constituintes da matriz extracelular, aumentando o tempo de residência das partículas ricas em lípidos dentro da parede arterial.		Confirmed
39	Lipoproteins that accumulate in the extracellular space of the intima of arteries often associate with glycosaminoglycans of the arterial extracellular matrix, an interaction that may slow the egress of these lipid-rich particles from the intima.	As lipoproteínas que se acumulam no espaço extracelular da íntima das artérias associam-se frequentemente a glicosaminoglicanos da matriz extracelular arterial, uma interação que pode abrandar a saída destas partículas ricas em lípidos da íntima.		Confirmed
40	Lipoprotein particles in the extracellular space of the intima, particularly those retained by binding to matrix macromolecules, may undergo oxidative modifications.	As partículas lipoprotéicas do espaço extracelular da íntima, particularmente aquelas mantidas por vínculo às macromoléculas da matriz, podem sofrer modificações oxidativas.		Confirmed
41	Considerable evidence supports a pathogenic role for products of oxidized lipoproteins in atherogenesis.	Um conjunto considerável de provas sugere que os produtos de lipoproteínas oxidadas desempenham um papel patogénico na aterogénese.		Confirmed
42	Lipoproteins sequestered from plasma antioxidants in the extracellular space of the intima become particularly susceptible to oxidative modification, giving rise to hydroperoxides, lysophospholipids, oxysterols, and aldehydic breakdown products of fatty acids and phospholipids.	As lipoproteínas sequestradas dos antioxidantes em plasma no espaço extracelular da íntima tornam-se particularmente suscetíveis à modificação oxidativa, dando origem a hidroperóxidos, lisofosfolípidos, oxisteróis e produtos de degradação aldeídicos de ácidos gordos e fosfolípidos.		Confirmed
43	Modifications of the apoprotein moieties may include breaks in the peptide backbone as well as derivatization of certain amino acid residues.	As modificações das porções apoprotéicas podem incluir quebras na espinha dorsal do péptido, assim como a derivatização de alguns resíduos de aminoácidos.		Confirmed
44	Local production of hypochlorous acid by myeloperoxidase associated with inflammatory cells within the plaque yields chlorinated species such as chlorotyrosyl moieties.	A produção local de ácido hipocloroso por mieloperoxidase associada a células inflamatórias dentro da placa produz espécies cloradas, tais como porções de clorotirosil.		Confirmed
45	High-density lipoprotein (HDL) particles modified by HOCl-mediated chlorination function poorly as cholesterol acceptors, a finding that links oxidative stress with impaired reverse cholesterol transport, which is one likely mechanism of the antiatherogenic action of HDL (see below).	As partículas de lipoproteína de alta densidade (HDL) modificadas por cloração mediada por HOCl funcionam de forma deficiente como receptores de colesterol, uma descoberta que liga o stress oxidativo ao reduzido transporte invertido de colesterol, que é um mecanismo provável da ação antiaterogénica do HDL (ver abaixo).		Confirmed
46	Considerable evidence supports the presence of such oxidation products in atherosclerotic lesions.	Um conjunto considerável de provas sugere a presença desses produtos da oxidação em lesões ateroscleróticas.		Confirmed
47	A particular member of the phospholipase family, lipoprotein-associated phospholipase A <sub>2</sub> (LpPLA <sub>2</sub> ), can generate proinflammatory	Um membro em particular da família fosfolipase, a lipoproteína associada a fosfolipase A <sub>2</sub> (LpPLA <sub>2</sub> ) consegue gerar lípidos pró-inflamatórios, incluindo		Confirmed

	lipids, including lysophosphatidyl choline-bearing oxidized lipid moieties from oxidized phospholipids found in oxidized low-density lipoproteins (LDLs).	lisofosfatidil colina com porções lipídicas oxidadas{1}{MQ}{4} a partir de fosfolípidos que se encontram em lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas.		
48	An inhibitor of this enzyme is in clinical development.{1}	Existe um inibidor desta enzima em desenvolvimento clínico.{1}		Confirmed
49	<b>[1]Leukocyte recruitment{2}</b>	<b>[1]Recrutamento de leucócitos{2}</b>		Confirmed
50	[1]Accumulation of leukocytes characterizes the formation of early atherosclerotic lesions (Fig. 241-1).	[1]A formação de lesões ateroscleróticas iniciais é caracterizada pela acumulação de leucócitos (Fig. 241-1).		Confirmed
51	Thus, from its very inception, atherogenesis involves elements of inflammation, a process that now provides a unifying theme in the pathogenesis of this disease.	Assim, desde o seu início, a aterogénese envolve elementos de inflamação, um processo que fornece neste momento um tema unificador na patogenia desta doença.		Confirmed
52	The inflammatory cell types typically found in the evolving atheroma include monocyte-derived macrophages and lymphocytes.	Os tipos de células inflamatórias que tipicamente se encontram no ateroma em desenvolvimento incluem macrófagos e linfócitos derivados de monócitos.		Confirmed
53	A number of adhesion molecules or receptors for leukocytes expressed on the surface of the arterial endothelial cell probably participate in the recruitment of leukocytes to the nascent atheroma.	Um número de moléculas de adesão ou recetores para leucócitos expressos na superfície da célula endotelial arterial participam, provavelmente, no recrutamento de leucócitos para o ateroma nascente.		Confirmed
54	Constituents of oxidatively modified low-density lipoprotein can augment the expression of leukocyte adhesion molecules.	Os constituintes das lipoproteínas de baixa densidade modificadas por oxidação podem aumentar a expressão das moléculas de adesão dos leucócitos.		Confirmed
55	This example illustrates how the accumulation of lipoproteins in the arterial intima may link mechanistically with leukocyte recruitment, a key event in lesion formation.{1}	Este exemplo ilustra a forma como a acumulação de lipoproteínas na íntima arterial pode ligar-se mecanicamente com o recrutamento de leucócitos, um acontecimento chave na formação da lesão.{1}		Confirmed
56	<b>[1][2][3]Monocyte{4}</b>	<b>[1][2][3]Monócito{4}</b>		Confirmed
57	<b>[1]PART 10{2}</b>	<b>[1]PARTE 10{2}</b>		Confirmed
58	<b>[1][2]Figure 241-1 {3}[4]</b> Cross-sectional view of an artery depicting steps in development of an atheroma, from left to right.	<b>[1][2]Figura 241-1{3}[4]</b> Vista transversal de uma artéria representando os passos no desenvolvimento de um ateroma, da esquerda para a direita.		Confirmed
59	The <i>upper panel</i> shows a detail of the boxed area below.	O <i>painel superior</i> demonstra um detalhe da área abaixo.		Confirmed
60	The endothelial monolayer overlying the intima contacts blood.	A monocamada endotelial que cobre a íntima entra em contacto com sangue.		Confirmed
61	Hypercholesterolemia promotes accumulation of LDL particles ( <i>light spheres</i> ) in the intima.	A hipercolesterolemia promove a acumulação de partículas de LDL ( <i>esferas claras</i> ) na íntima.		Confirmed
62	The lipoprotein particles often associate with constituents of the extracellular matrix, notably proteoglycans.	As partículas lipoprotéicas associam-se frequentemente com constituintes da matriz extracelular, nomeadamente os proteoglicanos.		Confirmed
63	Sequestration within the intima separates lipoproteins from some plasma antioxidants and favors oxidative modification.	A sequestração dentro da íntima separa as lipoproteínas de alguns antioxidantes em plasma e favorece a modificação oxidativa.		Confirmed
64	Such modified lipoprotein particles ( <i>darker spheres</i> ) may trigger a local inflammatory response that signals subsequent steps in	Tais partículas lipoproteicas modificadas ( <i>esferas mais escuras</i> ) podem desencadear uma resposta inflamatória local que sinaliza		Confirmed

	lesion formation.	os passos subsequentes na formação de lesão.		
65	The augmented expression of various adhesion molecules for leukocytes recruits monocytes to the site of a nascent arterial lesion.{1}	A expressão aumentada de várias moléculas de adesão para leucócitos recruta monócitos para o local de uma lesão arterial nascente.{1}		Confirmed
66	[1]Disorders of the Cardiovascular System{2}	[1]Doenças do Sistema Cardiovascular{2}		Confirmed
67	[1]Once adherent, some white blood cells migrate into the intima.	[1]Uma vez que estejam aderentes, alguns glóbulos brancos migram para a íntima.		Confirmed
68	The directed migration of leukocytes probably depends on chemoattractant factors, including modified lipoprotein particles themselves and chemoattractant cytokines (depicted by the smaller spheres), such as the chemokine macrophage chemoattractant protein-1 produced by vascular wall cells in response to modified lipoproteins.	A migração direcionada de leucócitos depende provavelmente de fatores quimiotáticos, incluindo as próprias partículas lipoproteicas modificadas e citocinas quimiotáticas (demonstradas pelas esferas mais pequenas), tais como a proteína-1 quimiotática quimiocina macrófaga produzida pelas células da parede vascular em resposta às lipoproteínas modificadas.		Confirmed
69	Leukocytes in the evolving fatty streak can divide and exhibit augmented expression of receptors for modified lipoproteins (scavenger receptors).	Os leucócitos na estria lipídica em evolução podem dividir-se e exibir uma expressão aumentada de recetores para lipoproteínas modificadas (recetores limpadores ou <i>scavenger</i> ).		Confirmed
70	These mononuclear phagocytes ingest lipids and become foam cells, represented by a cytoplasm filled with lipid droplets.	Estes fagócitos mononucleares ingerem lípidos e tornam-se células espuma, representadas por um citoplasma cheio com gotículas de lípidos.		Confirmed
71	As the fatty streak evolves into a more complicated atherosclerotic lesion, smooth muscle cells migrate from the media ( <i>bottom of lower panel hairline</i> ) through the internal elastic membrane ( <i>solid wavy line</i> ) and accumulate within the expanding intima, where they lay down extracellular matrix that forms the bulk of the advanced lesion ( <i>bottom panel, right side</i> ).{1}	À medida que a estria lipídica evolui para uma lesão aterosclerótica mais complicada, as células do músculo liso migram da membrana média ( <i>fundo da linha fina do painel inferior</i> ) através da membrana elástica interna ( <i>linha sólida ondulada</i> ) e acumulam-se dentro da íntima em expansão, onde formam a matriz extracelular, que constitui a maior parte da lesão avançada ( <i>painel inferior, lado direito</i> ).{1}		Confirmed
72	[1]Laminar shear forces such as those encountered in most regions of normal arteries also can suppress the expression of leukocyte adhesion molecules.	[1] Forças de cisalhamento laminar tais como as encontradas na maior parte das regiões de artérias normais também podem suprimir a expressão das moléculas de adesão de leucócitos.		Confirmed
73	Sites of predilection for atherosclerotic lesions (e.g., branch points) often have disturbed flow.	Os locais de predileção para lesões ateroscleróticas (por exemplo, pontos de ramificação) sofrem frequentemente de um fluxo perturbado.		Confirmed
74	Ordered, pulsatile laminar shear of normal blood flow augments the production of nitric oxide by endothelial cells.	O cisalhamento laminar ordenado e pulsátil do fluxo sanguíneo normal aumenta a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais.		Confirmed
75	This molecule, in addition to its vasodilator properties, can act at the low levels constitutively produced by arterial endothelium as a local anti-inflammatory autacoid, e.g., limiting local adhesion molecule expression.	Esta molécula, além das suas propriedades vasodilatadoras, pode atuar nos níveis baixos produzidos constitutivamente pelo endotélio arterial como um anti-inflamatório autacóide local, por exemplo, limitando a expressão local de adesão de moléculas.		Confirmed
76	Exposure of endothelial cells to laminar shear stress increases the transcription of Krüppel-like factor 2 (KLF2) and reduces the	A exposição das células endoteliais à tensão de cisalhamento aumenta a transcrição do fator Krüppel-like 2 (KLF2) e reduz a		Confirmed



	expression of a thioredoxin-interacting protein (Txnip) that inhibits the activity{1}	expressão da proteína de interação com a tiorredoxina (Txnip) que inibe a atividade{1}		
77	[1]of the endogenous antioxidant thioredoxin.	[1]do antioxidante endógeno tiorredoxina.		Confirmed
78	KLF2 augments the activity of endothelial nitric oxide synthase, and reduced Txnip levels boost the function of thioredoxin.	O KLF2 aumenta a atividade da sintase de óxido nítrico endotelial e os níveis reduzidos de Txnip impulsionam a função da tiorredoxina.		Confirmed
79	Laminar shear stress also stimulates endothelial cells to produce superoxide dismutase, an antioxidant enzyme.	A tensão de cisalhamento também estimula as células endoteliais para produzirem dismutase do superóxido, uma enzima antioxidante.		Confirmed
80	These examples indicate how hemodynamic forces may influence the cellular events that underlie atherosclerotic lesion initiation and potentially explain the favored localization of atherosclerotic lesions at sites that experience disturbance to laminar shear stress.{1}	Estes exemplos indicam como as forças hemodinâmicas podem influenciar os eventos celulares subjacentes ao início da lesão aterosclerótica e, potencialmente, explicam a localização favorável a lesões ateroscleróticas em locais que sofrem perturbações na tensão de cisalhamento.{1}		Confirmed
81	[1]Once captured on the surface of the arterial endothelial cell by adhesion receptors, the monocytes and lymphocytes penetrate the endothelial layer and take up residence in the intima.	[1]Uma vez capturados na superfície da célula endotelial arterial pelos recetores de adesão, os monócitos e linfócitos penetram a camada endotelial e estabelecem residência na íntima.		Confirmed
82	In addition to products of modified lipoproteins, cytokines (protein mediators of inflammation) can regulate the expression of adhesion molecules involved in leukocyte recruitment.	Além de produtos de lipoproteínas modificadas, as citocinas (mediadores de proteínas de inflamação) podem regular a expressão das moléculas de adesão envolvidas no recrutamento de leucócitos.		Confirmed
83	For example, interleukin 1 (IL-1) or tumor necrosis factor {1}[2][3][4]{5}[6}(TNF-{1}[2][3]{5}[6}) induce or augment the expres- sion of leukocyte adhesion molecules on endothelial cells.	Por exemplo, a interleucina 1 (IL-1) ou o fator de necrose tumoral {1}[2][3][4]{5}[6}(TNF-{1}[2][3]{5}[6}) induzem ou aumentam a expressão das moléculas de adesão de leucócitos nas células endoteliais.		Confirmed
84	Because products of lipoprotein oxidation can induce cytokine release from vascular wall cells, this pathway may provide an additional link between arterial accumulation of lipoproteins and leukocyte recruit- ment.	Uma vez que os produtos da oxidação das lipoproteínas podem induzir a libertação de citocinas das células da parede vascular, esta via pode fornecer uma ligação adicional entre a acumulação arterial de lipoproteínas e o recrutamento de leucócitos.		Confirmed
85	Chemoattractant cytokines such as monocyte chemoattrac- tant protein 1 appear to direct the migration of leukocytes into the arterial wall.{1}	Citocinas quimiotáticas tais como a proteína quimiotática de monócito 1 parecem dirigir a migração de leucócitos para dentro da parede arterial.{1}		Confirmed
86	[1]Foam-cell formation{2}	[1]Formação de célula espumosa{2}		Confirmed
87	[1]Once resident within the intima, the mononuclear phagocytes mature into macrophages and become lipid-laden foam cells, a con- version that requires the uptake of lipoprotein particles by receptor- mediated endocytosis.	[1]Uma vez residentes na íntima, os fagócitos mononucleares desenvolvem-se em macrófagos e tornam-se células espumosas carregadas de lípidos, uma conversão que requer a retenção das partículas lipoprotéicas por uma endocitose mediada por recetor.		Confirmed
88	One might suppose that the well-recognized “classic” receptor for LDL mediates this lipid uptake; however, humans or animals lacking effective LDL receptors due to genetic alterations (e.g., familial hypercholesterolemia) have abundant arte- rial lesions	Poderia supor-se que o reconhecido recetor “clássico” para LDL mediaría esta retenção de lípidos, no entanto, os seres humanos ou animais que tenham falta de recetores LDL eficazes, devido a alterações genéticas (por exemplo, hipercolesterolemia familiar),		Confirmed

	and extraarterial xanthomata rich in macrophage-derived foam cells.	têm uma abundância de lesões arteriais e xantomas extra-arteriais ricos em células espumosas derivadas de macrófagos.		
89	In addition, the exogenous cholesterol suppresses expression of the LDL receptor; thus, the level of this cell-surface receptor for LDL decreases under conditions of cholesterol excess.	Além disso, o colesterol exógeno suprime a expressão do recetor LDL. Assim sendo, o nível deste recetor de superfície celular para LDL diminui sob condições de excesso de colesterol.		Confirmed
90	Candidates for alternative receptors that can mediate lipid loading of foam cells include a growing number of macrophage "scavenger" receptors, which preferentially endocytose modified lipoproteins, and other receptors for oxidized LDL or very low-density lipoprotein (VLDL).	A lista de candidatos a receptores alternativos que podem mediar a carga de lípidos das células espumosas incluem um número crescente de receptores scavenger macrófagos, que preferencialmente fazem endocitose de lipoproteínas modificadas, e outros receptores para LDL oxidado ou lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL).		Confirmed
91	Monocyte attachment to the endothelium, migration into the intima, and maturation to form lipid-laden macrophages thus represent key steps in the formation of the fatty streak, the precursor of fully formed atherosclerotic plaques.{1}	A fixação de monócitos ao endotélio, a migração para a íntima e a maturação para formar macrófagos carregados de lípidos representam passos chave na formação da estria lipídica, o precursor de placas ateroscleróticas completamente formadas.{1}		Confirmed
92	<b>[1]ATHEROMA EVOLUTION AND COMPLICATIONS{2}</b>	<b>[1]EVOLUÇÃO DO ATEROMA E COMPLICAÇÕES{2}</b>		Confirmed
93	[1]Although the fatty streak commonly precedes the development of a more advanced atherosclerotic plaque, not all fatty streaks progress to form complex atheromata.	[1]Embora a estria lipídica preceda normalmente o desenvolvimento de uma placa aterosclerótica mais avançada, nem todas as estrias lipídicas progridem para a formação de ateromas.		Confirmed
94	By ingesting lipids from the extracellular space, the mononuclear phagocytes bearing such scavenger receptors may remove lipoproteins from the developing lesion.	Ao ingerirem lípidos do espaço extracelular, os fagócitos mononucleares que transportem tais receptores scavenger podem remover lipoproteínas da lesão em desenvolvimento.		Confirmed
95	Some lipid-laden macrophages may leave the artery wall, exporting lipid in the process.	Alguns macrófagos carregados de lípidos podem deixar a parede arterial, exportando lípidos durante esse processo.		Confirmed
96	Lipid accumulation, and hence the propensity to form an atheroma, ensues if the amount of lipid entering the artery wall exceeds that removed by mononuclear phagocytes or other pathways.{1}	A acumulação de lípidos e, consequentemente, a tendência para formar um ateroma resulta se a quantidade de lípidos a entrar na parede arterial exceder a removida pelos fagócitos mononucleares ou outras vias.{1}		Confirmed
97	[1]Export by phagocytes may constitute one response to local lipid overload in the evolving lesion.	[1]A exportação pelos fagócitos pode constituir uma resposta para a sobrecarga local de lípidos na lesão em desenvolvimento.		Confirmed
98	Another mechanism, reverse cholesterol transport mediated by high-density lipoproteins, probably provides an independent pathway for lipid removal from atheroma.	Outro mecanismo, o transporte invertido de colesterol mediado por lipoproteínas de alta densidade, fornece provavelmente uma via independente para remoção de lípidos do ateroma.		Confirmed
99	This transfer of cholesterol from the cell to the HDL particle involves specialized cell-surface molecules such as the ATP binding cassette (ABC) transporters. {1}	Esta transferência de colesterol da célula para a partícula HDL envolve moléculas especializadas da superfície da célula tais como os transportadores ABC (ATP Binding Cassette).{1}		Confirmed
100	[1]ABCA1{2}[3], the gene mutated in Tangier disease, a condition characterized by very low HDL levels, transfers cholesterol from cells to nascent HDL particles and ABCG1 to{4}	[1]ABCA1{2}[3], o gene que sofre uma mutação na doença de Tangier, que se caracteriza por níveis de HDL muito baixos, transfere colesterol das células para partículas HDL nascentes e o ABCG1 para{4}		Confirmed

101	[1][2]mature HDL particles.	[1][2]partículas HDL desenvolvidas.		Confirmed
102	"Reverse cholesterol transport" mediated by these ABC transporters allows HDL loaded with cholesterol to deliver it to hepatocytes by binding to scavenger receptor B 1 or other receptors.	O "transporte invertido de colesterol", mediado por estes transportadores ABC, permite que o HDL carregado de colesterol o entregue a hepatócitos ligando-se ao recetor scavenger B 1 ou outros.		Confirmed
103	The liver cell can metabolize the sterol to bile acids that can be excreted.	A célula do fígado pode metabolizar o esteroide em ácido biliar que pode ser excretado.		Confirmed
104	This export pathway from macrophage foam cells to peripheral cells such as hepatocytes explains part of the antiatherogenic action of HDLs.	Esta via de exportação de células espumosas macrófagos para células periféricas como os hepatócitos explica parte da ação antiaterogénica do HDL.		Confirmed
105	(Anti-inflammatory and antioxidant properties also may contribute to the atheroprotective effects of HDLs.)	(As propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes também podem contribuir para os efeitos ateroprotetores do HDL.)		Confirmed
106	Thus, macrophages may play a vital role in the dynamic economy of lipid accumulation in the arterial wall during atherogenesis.{1}	Assim, os macrófagos podem desempenhar um papel vital na economia dinâmica da acumulação de lípidos na parede arterial durante a aterogénese.{1}		Confirmed
107	[1]Some lipid-laden foam cells within the expanding intimal lesion perish.	[1]Algumas células espumosas carregadas de lípidos dentro da lesão intimal morrem.		Confirmed
108	Some foam cells may die as a result of programmed cell death, or {1}[2]apoptosis{3}[4].	Algumas células espumosas podem morrer resultado da morte celular programada ou apoptose.		Confirmed
109	This death of mononuclear phagocytes results in the formation of the lipid-rich center, often called the {1}[2]necrotic core{3}[4], in established atherosclerotic plaques.	Esta morte dos fagócitos mononucleares resulta na formação do centro rico em lípidos, frequentemente denominado de {1}[2]núcleo necrótico{3}[4], nas placas ateroscleróticas estabelecidas.		Confirmed
110	Macrophages loaded with modified lipoproteins may elaborate cytokines and growth factors that can further signal some of the cellular events in lesion complication.	Os macrófagos carregados com lipoproteínas modificadas podem elaborar citocinas e fatores de crescimento, que também podem assinalar alguns dos eventos celulares na complicação da lesão.		Confirmed
111	Whereas accumulation of lipid-laden macrophages characterizes the fatty streak, buildup of fibrous tissue formed by extracellular matrix typifies the more advanced atherosclerotic lesion.	Enquanto a acumulação de macrófagos carregados de lípidos caracteriza a estria lipídica, a acumulação de tecido fibroso formado pela matriz extracelular caracteriza a lesão aterosclerótica mais avançada.		Confirmed
112	The smooth muscle cell synthesizes the bulk of the extracellular matrix of the complex atherosclerotic lesion.	A célula de músculo liso sintetiza a maior parte da matriz extracelular da lesão aterosclerótica complexa.		Confirmed
113	A number of growth factors or cytokines elaborated by mononuclear phagocytes can stimulate smooth muscle cell proliferation and production of extracellular matrix.	Um número de fatores de crescimento ou citocinas elaboradas por fagócitos mononucleares podem estimular a proliferação de células de músculo liso e a produção da matriz extracelular.		Confirmed
114	Cytokines found in the plaque, including IL-1 and TNF-{1}[2][3][4][5], can induce local production of growth factors, including forms of platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factors, and others, which may contribute to plaque evolution and complication.	As citocinas que se encontram na placa, incluindo a IL-1 e a TNF-{1}[2][3][4][5], podem induzir a produção local de fatores de crescimento, incluindo formas do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos, entre outros, que podem contribuir para a evolução e complicação da placa.		Confirmed
115	Other cytokines, notably interferon {1}[2][3][4][5]{6}[7](IFN-	Outras citocinas, nomeadamente interferão {1}[2][3][4][5]		Confirmed

	{1}[2]{3}[4][7]) derived from activated T cells within lesions, can limit the synthesis of interstitial forms of collagen by smooth muscle cells.	{6}[7](IFN-{1}[2]{3}[4][7]) derivado de células T ativadas dentro das lesões, podem limitar a síntese de formas intersticiais de colagénio pelas células de músculo liso.		
116	These examples illustrate how atherogenesis involves a complex mix of mediators that in the balance determines the characteristics of particular lesions.{1}	Estes exemplos ilustram de que forma a aterogénese envolve uma mistura complexa de mediadores que determina as características de lesões em particular.{1}		Confirmed
117	[1]The arrival of smooth muscle cells and their elaboration of extracellular matrix probably provide a critical transition, yielding a fibrofatty lesion in place of a simple accumulation of macrophage- derived foam cells.	[1]A chegada de células de músculo liso e a sua elaboração da matriz extracelular provavelmente proporcionam uma transição crítica, produzindo uma lesão fibrogordurosa em vez de uma simples acumulação de células espumosas derivadas de macrófagos.		Confirmed
118	For example, PDGF elaborated by activated platelets, macrophages, and endothelial cells can stimulate the migration of smooth muscle cells normally resident in the tunica media into the intima.	Por exemplo, o PDGF elaborado pelas plaquetas, macrófagos e células endoteliais pode estimular a migração de células de músculo liso, normalmente residentes na túnica média, para a íntima.		Confirmed
119	Such growth factors and cytokines produced locally can stimulate the proliferation of resident smooth muscle cells in the intima as well as those that have migrated from the media.	Esses fatores de crescimento e as citocinas produzidas localmente podem estimular a proliferação de células de músculo liso residentes na íntima, assim como as que tiverem migrado da camada média.		Confirmed
120	Transforming growth factor {1}[2]{3}[4]{5}[6](TGF-{1}[2]{3}[5][6]), among other media- tors, potently stimulates interstitial collagen production by smooth muscle cells.	O fator de transformação do crescimento {1}[2]{3}[4]{5}[6](TGF-{1}[2]{3}[5][6]), entre outros mediadores, estimula fortemente a produção de colagénio intersticial pelas células de músculo liso.		Confirmed
121	These mediators may arise not only from neighbor- ing vascular cells or leukocytes (a "paracrine" pathway), but also, in some instances, may arise from the same cell that responds to the factor (an "autocrine" pathway).	Estes mediadores podem surgir não só de células vasculares vizinhas ou leucócitos (uma via "parácrina"), mas também, em algumas instâncias, podem surgir da mesma célula que responde ao fator (uma via "autócrina").		Confirmed
122	Together, these alterations in smooth muscle cells, signaled by these mediators acting at short distances, can hasten transformation of the fatty streak into a more fibrous smooth muscle cell and extracellular matrix-rich lesion.{1}	Juntas, estas alterações nas células de músculo liso, assinaladas por estes mediadores que atuam a curtas distâncias, podem acelerar a transformação da estria lipídica numa célula de músculo liso mais fibrosa e uma lesão extracelular rica em matriz.{1}		Confirmed
123	[1]In addition to locally produced mediators, products of blood coagulation and thrombosis likely contribute to atheroma evolu- tion and complication.	[1]Além dos mediadores produzidos localmente, é provável que os produtos da coagulação do sangue e trombose contribuam para a evolução e complicação do ateroma.		Confirmed
124	This involvement justifies the use of the term {1}[2]atherothrombosis{3}[4]to convey the inextricable links between atherosclerosis and thrombosis.	Este envolvimento justifica a utilização do termo {1}[2]aterotrombose{3}[4] para transmitir as ligações inextricáveis entre aterosclerose e trombose.		Confirmed
125	Fatty streak formation begins beneath a morphologically intact endothelium.	A formação da estria lipídica começa sob um endotélio morfológicamente intacto.		Confirmed
126	In advanced fatty streaks, however, microscopic breaches in endothelial integrity may occur.	No entanto, em estrias lipídicas avançadas, podem ocorrer ruturas microscópicas na integridade endotelial.		Confirmed



127	Microthrombi rich in platelets can form at such sites of limited endothelial denudation, owing to exposure of the thrombo- genic extracellular matrix of the underlying basement membrane.	Podem formar-se microtrombos ricos em plaquetas nesses locais de denudação endotelial, devido à exposição da matriz extracelular trombogénica da membrana basal subjacente.		Confirmed
128	Activated platelets release numerous factors that can promote the fibrotic response, including PDGF and TGF- <b>{1}[2][3][4][5]</b> .	As plaquetas ativadas libertam vários fatores que podem promover a resposta fibrótica, incluindo PDGF e TGF- <b>{1}[2][3][4][5]</b> .		Confirmed
129	Thrombin not only generates fibrin during coagulation, but also stimulates <b>{1}</b>	A trombina gera não só fibrina durante a coagulação, mas também estimula <b>{1}</b>		Confirmed
130	<b>[1]</b> protease-activated receptors that can signal smooth muscle migra- tion, proliferation, and extracellular matrix production.	<b>[1]</b> recetores ativados por protease que podem assinalar a migração do músculo liso, proliferação e produção de matriz extracelular.		Confirmed
131	Many arte- rial mural microthrombi resolve without clinical manifestation by a process of local fibrinolysis, resorption, and endothelial repair, yet can lead to lesion progression by stimulating these profibrotic func- tions of smooth muscle cells <b>{1}[2](Fig. 241-2D){3}[4].{1}</b>	Muitos microtrombos da parede arterial solucionam-se sem manifestação clínica através de um processo de fibrinólise local, reabsorção e reparação endotelial, no entanto, podem levar à progressão da lesão ao estimular estas funções profibróticas das células de músculo liso <b>{1}[2](Fig. 241-2D){3}[4].{1}</b>		Confirmed
132	<b>[1]Microvessels{2}</b>	<b>[1]Microvasos{2}</b>		Confirmed
133	<b>[1][2]</b> As atherosclerotic lesions advance, abundant plexuses of microves- sels develop in connection with the artery's vasa vasorum.	<b>[1][2]</b> À medida que as lesões ateroscleróticas avançam, desenvolve-se uma abundância de plexos em ligação com o vasa vasorum da artéria.		Confirmed
134	Newly developing microvascular networks may contribute to lesion com- plications in several ways.	Ligações microvasculares recentemente desenvolvidas podem contribuir, de várias formas, para complicações da lesão.		Confirmed
135	These blood vessels provide an abundant surface area for leukocyte trafficking and may serve as the portal for entry and exit of white blood cells from the established atheroma.	Estes vasos sanguíneos fornecem uma área de superfície abundante para o tráfego de leucócitos e podem servir como portal de entrada e saída de glóbulos brancos do ateroma estabelecido.		Confirmed
136	Microvessels in the plaques may also furnish foci for intraplaque hemorrhage.	Os microvasos nas placas também podem fornecer focos para hemorragia intraplaca.		Confirmed
137	Like the neovessels in the diabetic retina, microves- sels in the atheroma may be friable and prone to rupture and can produce focal hemorrhage.	Como os neovasos na retina diabética, os microvasos no ateroma podem ser friáveis, propensos a ruturas e podem produzir hemorragia focal.		Confirmed
138	Such a vascular leak can provoke throm- bosis in situ, yielding local thrombin generation, which in turn can activate smooth muscle and endothelial cells through ligation of protease- activated receptors.	Tal fuga vascular pode provocar trombose no local, produzindo a criação de trombina local, que por sua vez pode ativar o músculo liso e as células endoteliais através da ligação de recetores ativados por protease.		Confirmed
139	Atherosclerotic plaques often contain fibrin and hemosiderin, an indication that episodes of intraplaque hemorrhage contribute to plaque complications. <b>{1}</b>	As placas ateroscleróticas contêm frequentemente fibrina e hemossiderina, um indicador de que os episódios de hemorragia intraplaca contribuem para as complicações da placa. <b>{1}</b>		Confirmed
140	<b>[1]CHAPTER 241[2][3][4]</b> The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis <b>{5}</b>	<b>[1]CAPÍTULO 241[2][3][4]</b> Patogenia, Prevenção e Tratamento da Aterosclerose <b>{5}</b>		Confirmed
141	<b>[1]Calcification {2}[3]</b> As they advance, atherosclerotic plaques also accumu- late <b>{4}[5]calcium{6}[3]</b> .	<b>[1]Calcificação {2}[3]</b> À medida que se desenvolvem, as placas ateroscleróticas também acumulam <b>{4}[5]cálcio{6}[3]</b> .		Confirmed

142	Proteins usually found in bone also localize in atherosclerotic lesions (e.g., osteocalcin, osteopontin, and bone morphogenetic proteins).	As proteínas normalmente encontradas em ossos também se encontram em lesões ateroscleróticas (por exemplo, osteocalcina, osteopontina e proteínas osteomorfógenas).		Confirmed
143	Mineralization of the atherosclerotic plaque recapitulates many aspects of bone formation, including the regulatory participation of transcription factors such as Runx2. <sup>{1}</sup>	A mineralização da placa aterosclerótica recapitula muitos dos aspectos de formação óssea, incluindo a participação regulatória dos fatores de transcrição tais como o Runx2. <sup>{1}</sup>		Confirmed
144	<b>[1]Plaque evolution{2}</b>	<b>[1]Evolução da placa{2}</b>		Confirmed
145	<sup>[1]</sup> Although atherosclerosis research has focused much attention on proliferation of smooth muscle cells, as in the case of macrophages, smooth muscle cells also can undergo apoptosis in the atherosclerotic plaque.	<sup>[1]</sup> Embora a investigação na área da aterosclerose tenha focado muita da sua atenção na proliferação das células de músculo liso, como é o caso dos macrófagos, as células de músculo liso também podem sofrer apoptose na placa aterosclerótica.		Confirmed
146	Indeed, complex atheromata often have a mostly fibrous character and lack the cellularity of less advanced lesions.	De facto, ateromas complexos têm frequentemente um carácter maioritariamente fibroso e não apresentam a celularidade de lesões menos avançadas.		Confirmed
147	This relative paucity of smooth muscle cells in advanced atheromata may result from the predominance of cytostatic mediators such as TGF- <sup>{1}[2][3][4][5]{6}[7]</sup> and IFN- <sup>{1}[2][10][11][4][13][14][7]</sup> (which can inhibit smooth muscle cell proliferation), and also from smooth muscle cell apoptosis.	Esta relativa escassez de células de músculo liso em ateromas avançados pode resultar da predominância de mediadores citostáticos, tais como o TGF- <sup>{1}[2][3][4][5]{6}[7]</sup> and IFN- <sup>{1}[2][10][11][4][13][14][7]</sup> (que conseguem inibir a proliferação de células de músculo liso), assim como da apoptose das células de músculo liso.		Confirmed
148	Some of the same proinflammatory cytokines that activate atherogenic functions of vascular wall cells can also sensitize these cells to undergo apoptosis. <sup>{1}</sup>	Algumas das mesmas citocinas pro-inflamatórias que ativam as funções aterogénicas das células da parede vascular também podem sensibilizar estas células para sofrerem apoptose. <sup>{1}</sup>		Confirmed
149	<sup>[1]</sup> Thus, during the evolution of the atherosclerotic plaque, a complex balance between entry and egress of lipoproteins and leukocytes, cell proliferation and cell death, extracellular matrix production, and remodeling, as well as calcification and neovascularization, contribute to lesion formation.	<sup>[1]</sup> Portanto, durante a evolução da placa aterosclerótica, um equilíbrio complexo entre entrada e saída de lipoproteínas e leucócitos, a proliferação e morte das células, a produção de matriz extracelular e remodelamento, assim como a calcificação e neovascularização, contribuem para a formação de lesão.		Confirmed
150	Multiple and often competing signals regulate these various cellular events.	Sinais múltiplos e muitas vezes em competição regulam estes eventos celulares variados.		Confirmed
151	Many mediators related to atherogenic risk factors, including those derived from lipoproteins, cigarette smoking, and angiotensin II, provoke the production of proinflammatory cytokines and alter the behavior of the intrinsic vascular wall cells and infiltrating leukocytes that underlie the complex pathogenesis of these lesions.	Muitos mediadores relacionados com fatores de risco aterogénico, incluindo os que derivam das lipoproteínas, tabagismo e angiotensina II, provocam a produção de citocinas pró-inflamatórias e alteram o comportamento das células da parede vascular intrínseca, assim como os leucócitos que se estão a infiltrar, que são a base da complexa patogenia destas lesões.		Confirmed
152	Thus, advances in vascular biology have led to increased understanding of the mechanisms that link risk factors to the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. <sup>{1}</sup>	Assim, os avanços em biologia vascular levaram a uma melhor compreensão dos mecanismos que ligam os fatores de risco à patogenia da aterosclerose e as suas complicações. <sup>{1}</sup>		Confirmed
153	<b>[1]CLINICAL SYNDROMES OF ATHEROSCLEROSIS{2}</b>	<b>[1]SÍNDROMES CLÍNICAS DA ATHEROSCLEROSE{2}</b>		Confirmed
154	<sup>[1]</sup> Atherosclerotic lesions occur ubiquitously in Western	<sup>[1]</sup> As lesões ateroscleróticas surgem de forma ubíqua nas		Confirmed

	societies.	sociedades ocidentais.		
155	Most atheromata produce no symptoms, and many never cause clinical manifestations.	A maioria dos ateromas não produz quaisquer sintomas e muitos nunca causam manifestações clínicas.		Confirmed
156	Numerous patients with diffuse atherosclerosis may succumb to unrelated illnesses without ever having experienced a clinically significant manifestation of atherosclerosis.	Muitos doentes com aterosclerose difusa podem sucumbir a doenças sem qualquer relação, sem nunca terem experienciado uma manifestação clinicamente significativa da aterosclerose.		Confirmed
157	What accounts for this variability in the clinical expression of atherosclerotic disease? <sup>{1}</sup>	O que explica esta variabilidade na expressão clínica da doença aterosclerótica? <sup>{1}</sup>		Confirmed
158	<sup>{1}</sup> <sup>{2}</sup> Arterial remodeling during atheroma formation <sup>{3}</sup> <sup>{4}</sup> (Fig. 241-2A) <sup>{5}</sup> <sup>{2}</sup> represents a frequently overlooked but clinically important feature of lesion evolution.	<sup>{1}</sup> <sup>{2}</sup> O remodelamento arterial durante a formação do ateroma <sup>{3}</sup> <sup>{4}</sup> (Fig. 241-2A) <sup>{5}</sup> <sup>{2}</sup> , embora seja frequentemente negligenciado, representa uma característica clinicamente importante da evolução da lesão.		Confirmed
159	During the initial phases of atheroma develop- ment, the plaque usually grows outward, in an abluminal direction.	Durante as fases iniciais do desenvolvimento do ateroma, a placa cresce geralmente para fora, numa direção abluminal.		Confirmed
160	Vessels affected by atherogenesis tend to increase in diameter, a phenomenon known as <sup>{1}</sup> <sup>{2}</sup> compensatory enlargement <sup>{3}</sup> <sup>{4}</sup> , a type of vas- cular remodeling.	Vasos afetados pela aterogénese tendem a aumentar em diâmetro, um fenómeno denominado de <sup>{1}</sup> <sup>{2}</sup> dilatação compensatória <sup>{3}</sup> <sup>{4}</sup> , um tipo de remodelamento vascular.		Confirmed
161	The growing atheroma does not encroach on the arterial lumen until the burden of atherosclerotic plaque exceeds <sup>{1}</sup>	O ateroma em crescimento não invade o lúmen arterial até que a carga da placa aterosclerótica exceda <sup>{1}</sup>		Confirmed
162	<sup>{1}</sup> <sup>{2}</sup> ~40% of the area encompassed by the internal elastic lamina.	<sup>{1}</sup> <sup>{2}</sup> 40% da área envolvida pela lâmina elástica interna.		Confirmed
163	Thus, during much of its life history, an atheroma will not cause stenosis that can limit tissue perfusion. <sup>{1}</sup>	Assim, durante muito do seu ciclo de vida, o ateroma não causará estenose que possa limitar a perfusão tecidual. <sup>{1}</sup>		Confirmed
164	<sup>{1}</sup> <b>PART 10</b> <sup>{2}</sup>	<sup>{1}</sup> <b>PARTE 10</b> <sup>{2}</sup>		Confirmed
165	<sup>{1}</sup> <sup>{2}</sup> Flow-limiting stenoses commonly form later in the history of the plaque.	<sup>{1}</sup> <sup>{2}</sup> Normalmente, estenoses que limitam o fluxo formam-se mais tarde no histórico da placa.		Confirmed
166	Many such plaques cause stable syndromes such as demand-induced angina pectoris or intermittent claudication in the extremities.	Muitas destas placas causam síndromes estáveis tais como angina de peito induzida pela procura ou claudicação intermitente nas extremidades.		Confirmed
167	In the coronary circulation and other circulations, even total vascular occlusion by an atheroma does not invariably lead to infarction.	Na circulação coronária e outras, mesmo a oclusão vascular total por um ateroma não leva invariavelmente a enfarte.		Confirmed
168	The hypoxic stimulus of repeated bouts of isch- emia characteristically induces formation of collateral vessels in the myocardium, mitigating the consequences of an acute occlu- sion of an epicardial coronary artery.	O estímulo hipóxico de ataques repetidos de isquemia induz caracteristicamente a formação de vasos colaterais no miocárdio, mitigando as consequências de uma oclusão aguda da artéria coronária epicárdica.		Confirmed
169	By contrast, many lesions that cause acute or unstable atherosclerotic syndromes, particu- larly in the coronary circulation, may arise from atherosclerotic plaques that do not produce a flow-limiting stenosis.	Em contraste, muitas das lesões que causam síndromes ateroscleróticas agudas ou instáveis, particularmente na circulação coronária, podem surgir de placas ateroscleróticas que não produzem uma estenose limitadora de fluxo.		Confirmed
170	Such lesions may produce only minimal luminal irregularities on traditional angiograms and often do not meet the traditional	Tais lesões podem produzir apenas irregularidades mínimas luminais nos angiogramas tradicionais e muitas vezes não		Confirmed

	criteria for "significance" by arteriography.	cumprem os critérios tradicionais de "significância" para arteriografia.		
171	Thrombi arising from such non- occlusive stenoses may explain the frequency of MI as an initial manifestation of coronary artery disease (CAD) (in at least one- third of cases) in patients who report no prior history of angina pectoris, a syndrome usually caused by flow-limiting stenoses.{1}	Os trombos que surjam de tais estenoses não oclusivas podem explicar a frequência de EM como uma manifestação inicial da doença arterial coronária (DAC) (em pelo menos um terço dos casos) em doentes que não apresentem histórico anterior de angina de peito, uma síndrome geralmente causada por estenoses limitadoras de fluxo.{1}		Confirmed
172	[1]Disorders of the Cardiovascular System{2}	[1]Doenças do Sistema Cardiovascular{2}		Confirmed
173	[1]Plaque instability and rupture{2}	[1]Instabilidade e ruptura das placas{2}		Confirmed
174	[1]Postmortem studies afford considerable insight into the microana- tomic substrate underlying the "instability" of plaques that do not cause critical stenoses.	[1]Autópsias clínicas proporcionam uma visão considerável do substrato microanatômico representativo da "instabilidade" das placas que não causam estenoses críticas.		Confirmed
175	A superficial erosion of the endothelium or a frank plaque rupture or fissure usually produces the thrombus that causes episodes of unstable angina pectoris or the occlusive and relatively persistent thrombus that causes acute MI {1}[2](Fig. 241-2B){3}[4].	Uma erosão superficial do endotélio ou uma franca ruptura ou fissura da placa produz, geralmente, o trombo que causa episódios de angina de peito instável ou o trombo oclusivo e relativamente persistente que causa EM agudo {1}[2](Fig. 241-2B){3}[4].		Confirmed
176	In the case of carotid atheromata, a deeper ulceration that provides a nidus for the formation of platelet thrombi may cause transient cerebral ischemic attacks.{1}	No caso do ateroma carótido, uma ulceração mais profunda que fornece um nicho para a formação de trombos de plaquetas que podem causar acidentes cerebrais isquêmicos transitórios.{1}		Confirmed
177	[1]Rupture of the plaque's fibrous cap {2}[3](Fig. 241-2C){4}[1]permits contact between coagulation factors in the blood and highly thrombogenic tissue factor expressed by macrophage foam cells in the plaque's lipid-rich core.	[1]A ruptura da cápsula fibrosa da placa{2}[3](Fig. 241-2C){4}[1]permite o contacto entre os fatores de coagulação no sangue e o altamente trombogénico fator tecidual, expresso pelas células espumosas macrófagas no núcleo rico em lípidos da placa.		Confirmed
178	If the ensuing thrombus is nonocclusive or tran- sient, the episode of plaque disruption may not cause symptoms or may result in episodic ischemic symptoms such as rest angina.	Se o trombo subsequente for não oclusivo ou transitório, o episódio de ruptura da placa pode não causar sintomas ou pode resultar em sintomas isquêmicos episódicos, como a angina de repouso.		Confirmed
179	Occlusive thrombi that endure often cause acute MI, particularly in the absence of a well-developed collateral circulation that sup- plies the affected territory.	Trombos oclusivos que resistam causam frequentemente EM agudo, particularmente na ausência de circulação colateral bem desenvolvida que forneça o território afetado.		Confirmed
180	Repetitive episodes of plaque disruption and healing provide one likely mechanism of transition of the fatty streak to a more complex fibrous lesion (Fig. 241-2D).	Episódios repetitivos de ruptura e cicatrização da placa fornecem provavelmente um mecanismo de transição da estria lipídica para uma lesão fibrosa mais complexa (Fig. 241-2D).		Confirmed
181	The healing process in arteries, as in skin wounds, involves the laying down of new extracellular matrix and fibrosis.{1}	O processo de cicatrização nas artérias, como nas lesões cutâneas, envolve a fixação de uma nova matriz extracelular e fibrose.{1}		Confirmed
182	[1]Not all atheromata exhibit the same propensity to rupture.	[1]Nem todos os ateromas exibem a mesma propensão para ruptura.		Confirmed
183	Pathologic studies of culprit lesions that have caused acute MI	Estudos patológicos de lesões culpadas que causaram EM agudo		Confirmed



	reveal several characteristic features.	revelam vários aspetos característicos.		
184	Plaques that have caused fatal throm- boses tend to have thin fibrous caps, relatively large lipid cores, and a high content of macrophages.	As placas que causaram trombozes fatais têm tendência a ter cápsulas fibrosas finas, núcleos lipídicos relativamente grandes e um elevado conteúdo de macrófagos.		Confirmed
185	Morphometric studies of such culprit lesions show that at sites of plaque rupture, macrophages and T lymphocytes predominate and contain relatively few smooth muscle cells.	Estudos morfológicos de tais lesões culpadas mostram que em locais de rutura da placa, os macrófagos e os linfócitos T predominam e contêm relativamente poucas células de músculo liso.		Confirmed
186	The cells that concentrate at sites of plaque rupture bear markers of inflammatory activation.	As células que se concentram em locais de rutura carregam marcadores de ativação inflamatória.		Confirmed
187	In addition, patients with active atherosclerosis and acute coronary syndromes display signs of disseminated inflammation.	Além disso, os doentes com aterosclerose ativa e síndromes coronárias agudas mostram sinais de inflamação disseminada.		Confirmed
188	For example, atherosclerotic plaques{1}	Por exemplo, placas ateroscleróticas{1}		Confirmed
189	[1]{2}Smooth muscle cells{3}	[1]{2}Células de músculo liso{3}		Confirmed
190	[1]{A}{2}	[1]{A}{2}		Confirmed
191	[1]{T-lymphocyte}{2}	[1]{Linfócito T}{2}		Confirmed
192	[1]{Macrophage}{2}	[1]{Macrófaga}{2}		Confirmed
193	[1]{B}{2}	[1]{B}{2}		Confirmed
194	[1]{D}{2}	[1]{D}{2}		Confirmed
195	[1]{C}{2}	[1]{C}{2}		Confirmed
196	[1]{Figure 241-2}{2}[3]Plaque rupture, thrombosis, and healing.	[1]{Figura 241-2}{2}[3]Rutura de placa, trombose e cicatrização.		Confirmed
197	A. Arterial remodeling during atherogenesis.	A. Remodelamento arterial durante a aterogénese.		Confirmed
198	During the initial part of the life history of an atheroma, growth is often outward, preserving the caliber of the lumen.	Durante a parte inicial do histórico de vida de um ateroma, o crescimento ocorre para fora, preservando o calibre do lúmen.		Confirmed
199	This phenomenon of “compensatory enlargement” accounts in part for the tendency of coronary arteriography to underestimate the degree of athero- sclerosis.	Este fenómeno de “dilatação compensatória” é responsável, em parte, pela tendência da arteriografia coronária para subestimar o grau de aterosclerose.		Confirmed
200	B. Rupture of the plaque’s fibrous cap causes thrombosis.	B. Rutura da cápsula fibrosa da placa causa trombose.		Confirmed
201	Physical disruption of the atherosclerotic plaque commonly causes arterial thrombosis by allowing blood coagulant factors to contact thrombogenic collagen found in the arterial extracellular matrix and tissue factor produced by macrophage- derived foam cells in the lipid core of lesions.	A rutura física da placa aterosclerótica causa de forma comum trombose arterial, ao permitir que os fatores de coagulação do sangue contactem com o colagénio trombogénico que se encontra na matriz extracelular e o fator tecidual produzido pela macrófaga- células espumosas derivadas nas lesões do núcleo lipídico.		Confirmed
202	In this manner, sites of plaque rupture form the nidus for thrombi.	Desta forma, os locais de rutura da placa formam o nicho para trombos.		Confirmed
203	The normal artery wall has several fibrinolytic or antithrombotic mechanisms that tend to resist thrombosis and lyse clots that begin to form in situ.	A parede arterial normal tem vários mecanismos fibrinolíticos ou antitrombóticos que têm tendência a resistir à trombose e lisar os coágulos que começam a formar-se no local.		Confirmed
204	Such antithrombotic or thrombolytic molecules include thrombomodulin, tissue- and urokinase-type plasminogen	Tais moléculas antitrombóticas ou trombolíticas incluem trombomodulina, ativadores do plasminogénio de tipo tecidual e		Confirmed

	activators, heparan sulfate proteoglycans, prostacyclin, and nitric oxide.	uroquinase, proteoglicanos sulfato de heparano, prostaciclina e óxido nítrico.		
205	<i>C.</i> When the clot overwhelms the endogenous fibrinolytic mechanisms, it may propagate and lead to arterial occlusion.	<i>C.</i> Quando o coágulo supera os mecanismos fibrinolíticos endógenos, pode propagar-se e levar a oclusão arterial.		Confirmed
206	The consequences of this occlusion depend on the degree of existing collateral vessels.	As consequências desta oclusão dependem do grau de vasos colaterais existentes.		Confirmed
207	In a patient with chronic multivessel occlusive coronary artery disease (CAD), collateral channels have often formed.	Num doente com doença arterial coronária (DAC) crónica com multivasos oclusivos, formam-se frequentemente canais colaterais.		Confirmed
208	In such circumstances, even a total arterial occlusion may not lead to myocardial infarction (MI), or it may produce an unexpectedly modest or a non-ST-segment elevation infarct because of collateral flow.	Em tais circunstâncias, até mesmo uma oclusão arterial total pode não levar a enfarte do miocárdio (EM), ou pode produzir um enfarte inesperadamente modesto sem elevação do segmento ST, devido ao fluxo colateral.		Confirmed
209	In a patient with less advanced disease and without substantial stenotic lesions to provide a stimulus for collateral vessel formation, sudden plaque rupture and arterial occlusion commonly produces an ST-segment elevation infarction.	Num doente com uma doença menos avançada e sem lesões estenóticas substanciais para fornecer um estímulo para a formação de vasos colaterais, a rutura repentina da placa e oclusão arterial produzem normalmente um enfarte com elevação do segmento ST.		Confirmed
210	These are the types of patients who may present with MI or sudden death as a first manifestation of coronary atherosclerosis.	Estes são os tipos de doentes que podem apresentar um EM ou morte súbita como uma primeira manifestação da aterosclerose coronária.		Confirmed
211	In some cases, the thrombus may lyse or organize into a mural thrombus without occluding the vessel.	Nalguns casos, o trombo pode lisar e organizar-se como um trombo mural sem ocluir o vaso.		Confirmed
212	Such instances may be clinically silent.	Tais casos são clinicamente silenciosos.		Confirmed
213	<i>D.</i> The subsequent thrombin-induced fibrosis and healing causes a fibroproliferative response that can lead to a more fibrous lesion that can produce an eccentric plaque that causes a hemodynamically significant stenosis.	<i>D.</i> A subsequente fibrose e cicatrização induzida pela trombina causa uma resposta fibroproliferativa que pode levar a uma lesão mais fibrosa, que pode produzir uma placa excêntrica que causa estenose significativa hemodinamicamente.		Confirmed
214	In this way, a nonocclusive mural thrombus, even if clinically silent or causing unstable angina rather than infarction, can provoke a healing response that can promote lesion fibrosis and luminal encroachment.	Desta forma, um trombo mural não oclusivo, mesmo que seja clinicamente silencioso ou cause angina instável em vez de enfarte, pode provocar uma resposta de cicatrização que pode promover uma lesão de fibrose e usurpação luminal.		Confirmed
215	Such a sequence of events may convert a “vulnerable” atheroma with a thin fibrous cap that is prone to rupture into a more “stable” fibrous plaque with a reinforced cap.	Tal sequência de eventos pode converter um ateroma “vulnerável” com uma cápsula fibrosa fina que seja propensa a rutura numa placa fibrosa mais “estável” com cápsula reforçada.		Confirmed
216	Angioplasty of unstable coronary lesions may “stabilize” the lesions by a similar mechanism, producing a wound followed by healing.{1}	A angioplastia de lesões coronárias instáveis pode “estabilizar” as lesões com um mecanismo semelhante, produzindo um ferimento seguido de cicatrização.{1}		Confirmed
217	{1}{2}{3}and even microvascular endothelial cells at sites remote from the “culprit” lesion of an acute coronary syndrome can exhibit markers of inflammatory activation.{4}	{1}{2}{3}e mesmo as células endoteliais microvasculares em locais remotos da lesão “culpada” de uma síndrome coronária aguda podem exibir marcadores de ativação inflamatória.{4}		Confirmed
218	{1}Inflammatory mediators regulate processes that govern the	{1}Mediadores inflamatórios regulam os processos que		Confirmed

	integrity of the plaque's fibrous cap and, hence, its propensity to rupture.	governam a integridade da cápsula fibrosa da placa e, por conseguinte, a sua propensão a rutura.		
219	For example, the T cell-derived cytokine IFN- <del>{1}[2][3][4][5]</del> , which is found in atherosclerotic plaques, can inhibit growth and collagen synthesis of smooth muscle cells, as noted above.	Por exemplo, a citocina IFN- <del>{1}[2][3][4][5]</del> derivada da célula T, que pode ser encontrada em placas ateroscleróticas, pode inibir o crescimento e a síntese de colagénio das células de músculo liso, como referido acima.		Confirmed
220	Cytokines derived from activated macrophages and lesional T cells can boost pro- duction of proteolytic enzymes that can degrade the extracellular matrix of the plaque's fibrous cap.	As citocinas derivadas e macrófagos ativados e células T lesionais podem aumentar a produção de enzimas proteolíticas que podem degradar a matriz extracelular da cápsula fibrosa da placa.		Confirmed
221	Thus, inflammatory mediators can impair the collagen synthesis required for maintenance and repair of the fibrous cap and trigger degradation of extracellular matrix macromolecules, processes that weaken the plaque's fibrous cap and enhance its susceptibility to rupture (so-called vulnerable plaques).	Assim, os mediadores inflamatórios podem prejudicar a síntese de colagénio, necessária para a manutenção e reparação da cápsula fibrosa, e acionar a degradação de macromoléculas da matriz extracelular, processos que enfraquecem a cápsula fibrosa da placa e aumentam a sua suscetibilidade a rutura (as denominadas placas vulneráveis).		Confirmed
222	In contrast to plaques with these features of vulnerability, those with a dense extracellular matrix and relatively thick fibrous cap without substantial tissue factor-rich lipid cores seem generally resistant to rupture and unlikely to provoke thrombosis. <del>{1}</del>	Em contraste com as placas com estas características de vulnerabilidade, as que têm matriz extracelular densa e cápsula fibrosa relativamente espessa, sem fator tecidual substancial e núcleos ricos em lípidos parecem, geralmente, resistentes a rutura e é improvável que provoquem trombose. <del>{1}</del>		Confirmed
223	<del>{1}</del> Features of the biology of the atheromatous plaque, in addition to its degree of luminal encroachment, influence the clinical manifesta- tions of this disease.	<del>{1}</del> As características da biologia da placa de ateroma, além do seu grau de usurpação luminal, influenciam as manifestações clínicas desta doença.		Confirmed
224	This enhanced understanding of plaque biology provides insight into the diverse ways in which atherosclerosis can present clinically and the reasons why the disease may remain silent or stable for prolonged periods, punctuated by acute complications at certain times.	Esta compreensão melhorada da biologia da placa fornece uma perceção das diversas formas como a aterosclerose se pode apresentar clinicamente e as razões pelas quais a doença pode permanecer silenciosa ou estável durante períodos prolongados, pontuada por complicações agudas em determinados momentos.		Confirmed
225	Increased understanding of atherogenesis provides new insight into the mechanisms linking it to the risk factors discussed below, indicates the ways in which current therapies may improve outcomes, and suggests new targets for future intervention. <del>{1}</del>	Uma maior compreensão da aterogénese fornece uma nova visão dos mecanismos que a ligam aos fatores de risco discutidos abaixo, indica de que forma as terapias atuais podem melhorar os resultados e sugere novos alvos para intervenção futura. <del>{1}</del>		Confirmed
226	<del>{1}[2]</del> PREVENTION AND TREATMENT <del>{3}</del>	<del>{1}[2]</del> PREVENÇÃO E TRATAMENTO <del>{3}</del>		Confirmed
227	<del>{1}</del> THE CONCEPT OF ATHEROSCLEROTIC RISK FACTORS <del>{2}</del>	<del>{1}</del> O CONCEITO DE FATORES DE RISCO ATHEROSCLERÓTICOS <del>{2}</del>		Confirmed
228	<del>{1}</del> The systematic study of risk factors for atherosclerosis emerged from a coalescence of experimental results, as well as from cross- sectional and ultimately longitudinal studies in humans.	<del>{1}</del> O estudo sistemático dos fatores de risco para a aterosclerose surgiram de uma coalescência de resultados experimentais, assim como estudos transversais e finalmente longitudinais, realizados em humanos		Confirmed
229	The prospective, community-based Framingham Heart Study	O estudo prospetivo e baseado na comunidade Framingham		Confirmed

	provided rigorous support for the concept that hypercholesterolemia, hyper- tension, and other factors correlate with cardiovascular risk.	Heart Study forneceu um apoio rigoroso para o conceito de que a hipercolesterolemia, a hipertensão e outros fatores estão correlacionados com o risco cardiovascular.		
230	Similar observational studies performed worldwide bolstered the concept of “risk factors” for cardiovascular disease.{1}	Outros estudos observacionais semelhantes realizados por todo o mundo apoiaram o conceito de “fatores de risco” para a doença cardiovascular.{1}		Confirmed
231	{1}From a practical viewpoint, the cardiovascular risk factors that have emerged from such studies fall into two categories: those modifiable by lifestyle and/or pharmacotherapy, and those that are immutable, such as age and sex.	{1}De um ponto de vista prático, os fatores de risco cardiovasculares que surgiram desses estudos podem ser divididos em duas categorias: os que podem ser modificados pelo estilo de vida e/ou farmacoterapia e os que são imutáveis, tais como a idade e o sexo.		Confirmed
232	The weight of evidence supporting various risk factors differs.	O peso das evidências que apoia vários fatores de risco difere.		Confirmed
233	For example, hypercholesterolemia and hypertension certainly predict coronary risk, but the magnitude of the contributions of other so-called nontraditional risk factors, such as levels of homocysteine, levels of lipoprotein (a) \[Lp(a)], and infection, remains controversial.	Por exemplo, a hipercolesterolemia e a hipertensão prevêm certamente risco coronário, mas a magnitude das contribuições de outros fatores de risco denominados não tradicionais, tais como os níveis de homocisteína, níveis de lipoproteína (a) \[Lp(a)] e infecção, permanece controversa.		Confirmed
234	Moreover, some biomarkers that predict cardiovascular risk may not participate in the causal pathway for the disease or its complications.	Além disso, alguns biomarcadores que prevêm o risco cardiovascular podem não participar no caminho causal da doença ou das suas complicações.		Confirmed
235	For example, recent genetic studies suggest that C-reactive protein (CRP) does not itself mediate atherogenesis, despite its ability to predict risk. {1}	Por exemplo, estudos genéticos recentes sugerem que a proteína C reativa (PCR) não faz a mediação da aterogénese só por si, apesar da sua capacidade para prever o risco.{1}		Confirmed
236	{1}Table 241-1 {2}[3]lists the risk factors recognized by the current National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III (ATP III).	{1}Tabela 241-1 {2}[3]enumera os fatores de risco reconhecidos pelo atual National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III (ATP III).		Confirmed
237	The sec- tions below will consider some of these risk factors and approaches to their modification.{1}	As secções abaixo irão considerar alguns destes fatores de risco e abordagens para a sua modificação.{1}		Confirmed
238	{1}Lipid disorders{2}	{1}Distúrbios lipídicos{2}		Confirmed
239	{1}Abnormalities in plasma lipoproteins and derangements in lipid metabolism rank among the most firmly established and best understood risk factors for atherosclerosis. {2}	{1}As anormalidades no plasma das lipoproteínas e as perturbações do metabolismo dos lípidos estão entre os fatores de risco da aterosclerose melhor estabelecidos e compreendidos. {2}		Confirmed
240	{1}Chapter 356 {2}[3]describes the lipoprotein classes and provides a detailed discussion of lipoprotein metabolism.	{1}O Capítulo 356 {2}[3]descreve as classes de lipoproteínas e fornece uma discussão detalhada sobre o metabolismo das lipoproteínas.		Confirmed
241	Current ATP III guidelines recommend{1}	As diretrizes do ATP III atuais recomendam{1}		Confirmed
242	{1}TABLE 241-1 {2}[3]Major Risk Factors (Exclusive of LDL Cholesterol) That Modify LDL Goals{4}	{1}TABELA 241-1 {2}[3]Principais Fatores de Risco (Exclusivos do Colesterol LDL) Que Modificam os Objetivos LDL{4}		Confirmed
243	{1}[2]Cigarette smoking{3}	{1}[2]Tabagismo{3}		Confirmed
244	{1}Hypertension (BP {2}[3][4]{5}[1]140/90 mmHg or on	{1}Hipertensão (TA {2}[3][4]{5}[1]140/90 mmHg ou sob		Confirmed



	antihypertensive medication) Low HDL cholesterol{2}[8][9][10]{11}[12]{13}[1]\{2}[3][17]{5}[1]1.0 mmol/L ({2}[3][17]{5}[1]40 mg/dL){2}	medicação hipotensora) Colesterol HDL baixo{2}[8][9][10]{11}[12]{13}[1]\{2}[3][17]{5}[1]1.0 mmol/L ({2}[3][17]{5}[1]40 mg/dL){2}		
245	[1]Diabetes mellitus{2}	[1]Diabetes Mellitus{2}		Confirmed
246	[1][2]Family history of premature CHD{3}	[1][2]Histórico familiar de DAC prematura{3}		Confirmed
247	[1]CHAPTER 241[2][3][4]The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis{5}	[1]CAPÍTULO 241[2][3][4]Patogenia, Prevenção e Tratamento da Aterosclerose{5}		Confirmed
248	[1]CHD in male first-degree relative {2}[3][4]{5}[1]55 years CHD in female first-degree relative {2}[3][4]{5}[1]65 years{2}	[1]DAC em familiar masculino em primeiro grau {2}[3][4]{5}[1]55 anos DAC em familiar feminino em primeiro grau {2}[3][4]{5}[1]65 anos{2}		Confirmed
249	[1]Age (men {2}[3][4]{5}[1]45 years; women {2}[3][4]{5}[1]55 years) Lifestyle risk factors{2}	[1]Idade (homem {2}[3][4]{5}[1]45 anos; mulher {2}[3][4]{5}[1]55 anos) fatores de risco do estilo de vida{2}		Confirmed
250	[1]Obesity (BMI {2}[3][4]{5}[1]30 kg/m{2}[8]2{9}[1]) Physical inactivity Atherogenic diet{2}	[1]Obesidade (IMC {2}[3][4]{5}[1]30 kg/m{2}[8]2{9}[1]) Inatividade física Dieta aterogénica{2}		Confirmed
251	[1]Emerging risk factors Lipoprotein(a) Homocysteine Prothrombotic factors Proinflammatory factors Impaired fasting glucose Subclinical atherosclerosis{2}	[1]Fatores de risco emergentes Lipoproteína(a) Homocisteína Fatores pro-inflamatórios Glicemia em jejum alterada Aterosclerose subclínica{2}		Confirmed
252	[1][2][3][4]HDL cholesterol {5}[6][7]{8}[4]1.6 mmol/L ({5}[6][7]{8}[4]60 mg/dL) counts as a {5}[16]"negative"{17}[4] risk factor; its presence removes one risk factor from the total count.{5}	[1][2][3][4]Colesterol HDL {5}[6][7]{8}[4]1,6 mmol/L ({5}[6][7]{8}[4]60 mg/dL) conta como um fator de risco {5}[16]"negativo"{17}[4]; a sua presença retira um fator de risco da contagem total.{5}		Confirmed
253	[1]Abbreviations:	[1]Abreviações:		Confirmed
254	BMI, body mass index; BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.{1}	IMC, índice de massa corporal; TA, tensão arterial; DAC, doença arterial coronária; HDL, lipoproteínas de alta densidade; LDL, lipoproteínas de baixa densidade.{1}		Confirmed
255	[1]Source:	[1]Fonte:		Confirmed
256	Modified from Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary.	Modificado do sumário executivo do terceiro relatório do programa nacional de educação para o colesterol, dos Estados Unidos (NCEP), de um painel de peritos em deteção, avaliação e tratamento do colesterol sanguíneo elevado em adultos (Adult Treatment Panel III).		Confirmed
257	(Bethesda, MD:	(Dr. Bethesda:		Confirmed
258	National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 2001.	National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 2001.		Confirmed
259	NIH Publication No.	Publicação NIH nº.		Confirmed
260	01-3670.){1}	01-3670.){1}		Confirmed
261	[1]lipid screening in all adults {2}[3][4]{5}[1]20 years of age.	[1]rastreamento do perfil lipídico em todos os adultos com {2}[3][4]{5}[1]20 anos de idade.		Confirmed
262	The screen should include a fasting lipid profile (total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, and HDL cholesterol) repeated every 5 years.{1}	O rastreio deve incluir um perfil lipídico em jejum (colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL) repetido a cada 5 anos.{1}		Confirmed
263	[1]ATP III guidelines strive to match the intensity of treatment	[1]As orientações do ATP III esforçam-se por igualar a		Confirmed

	to an individual's risk.	intensidade de tratamento do risco de um indivíduo.		
264	A quantitative estimate of risk places individuals in one of three treatment strata {1}[2](Table 241-2){3}[4].	Uma estimativa quantitativa coloca os indivíduos em um de três estratos de tratamento {1}[2](Tabela 241-2){3}[4].		Confirmed
265	The first step in applying these guidelines involves counting an individual's risk factors (Table 241-1).	O primeiro passo na aplicação destas orientações envolve contar os fatores de risco de um indivíduo (Tabela 241-1).		Confirmed
266	Individuals with fewer than two risk factors fall into the lowest treatment intensity stratum \[LDL goal {1}[2]{3}[4]{5}4.1 mmol/L ({1}[2]{3}[4]{5}160 mg/dL)].	Os indivíduos com menos de dois fatores de risco posicionam-se no estrato de menor intensidade de tratamento \[objetivo LDL {1}[2]{3}[4]{5}4,1 mmol/L ({1}[2]{3}[4]{5}160 mg/dL)].		Confirmed
267	In those with two or more risk factors, the next step involves a simple calculation that estimates the 10-year risk of developing coronary heart disease (CHD) (Table 241-2); see {1}[2]{3}http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/{4}{5}[3]{4}[2]{3}cholesterol/{4}{5}[3]{4}[14]for the algorithm and a downloadable risk calculator.	Para os que apresentam dois ou mais fatores de risco, o passo seguinte envolve um simples cálculo que estima o risco a 10 anos de desenvolver doença arterial coronária (DAC) (Tabela 241-2); ver {1}[2]{3}http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/{4}{5}[3]{4}[2]{3}cholesterol/{4}{5}[3]{4}[14]para obter o algoritmo e descarregar um calculador de risco.		Confirmed
268	Those with a 10-year risk {1}[2]{3}[4]{5}20% fall into the intermediate stratum \[LDL goal {1}[2]{8}[4]{5}3.4 mmol/L ({1}[2]{8}[4]{5}130 mg/dL)].	Os indivíduos com um risco a 10 anos {1}[2]{3}[4]{5}20% posicionam-se no estrato intermediário \[objetivo LDL {1}[2]{8}[4]{5}3,4 mmol/L ({1}[2]{8}[4]{5}130 mg/dL)].		Confirmed (60%)
269	Those with a calculated 10-year CHD risk of {1}[2]{3}[4]{5}20%, any evidence of established atherosclerosis, or diabetes (now considered a CHD risk-equivalent) fall into the most intensive treatment group \[LDL goal {1}[2]{8}[4]{5}2.6 mmol/L ({1}[2]{8}[4]{5}100 mg/dL)].	Aqueles que tenham um risco de DAC a 10 anos calculado em {1}[2]{3}[4]{5}20%, qualquer prova de aterosclerose estabelecida ou diabetes (que é agora considerada um equivalente de risco de DAC), inserem-se no grupo de tratamento mais intensivo \[objetivo LDL {1}[2]{8}[4]{5}2,6 mmol/L ({1}[2]{8}[4]{5}100 mg/dL)].		Confirmed
270	Members of the ATP III panel recently suggested {1}[2]{3}[4]{5}1.8 mmol/L ({1}[2]{3}[4]{5}70 mg/dL) as a goal for very high-risk patients and an optional goal for high-risk patients based on recent clinical trial data (Table 241-2).	Os membros do painel ATP III sugeriram recentemente um objetivo de {1}[2]{3}[4]{5}1,8 mmol/L ({1}[2]{3}[4]{5}70 mg/dL) para os doentes de risco muito elevado e um objetivo opcional para doentes com risco elevado baseado em dados de ensaios clínicos recentes (Tabela 241-2).		Confirmed
271	Beyond the Framingham algorithm, there are multiple risk calculators for various{1}	Para além do algoritmo de Framingham, existem múltiplos calculadores de risco para vários{1}		Confirmed
272	{1}TABLE 241-2 {2}[3]LDL Cholesterol Goals and Cutpoints for Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) and Drug Therapy in Different Risk Categories{4}	{1}TABELA 241-2 {2}[3] Objetivos de Colesterol LDL, Pontos para Alterações Terapêuticas do Estilo de Vida (ATEV) e Terapêutica Medicamentosa em Diferentes Categorias de Risco{4}		Confirmed
273	{1}by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) observed in many risk groups may depend not only on their salutary effects on the lipid profile but also on direct modulation of plaque biology independent of lipid lowering.{2}	{1}pelos inibidores da redutase da coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutárico ou HMG-CoA (estatinas), observado em muitos grupos de risco pode depender não só dos seus efeitos saudáveis no perfil lipídico, mas também na modulação direta da biologia da placa, independente da redução lipídica.{2}		Confirmed
274	{1}[2]{3}A new class of LDL-lowering medications reduces cholesterol absorption from the proximal small bowel by	{1}[2]{3}Uma nova classe de medicação de redução do LDL, diminui a absorção de colesterol pelo intestino delgado proximal		Confirmed

	targeting an enterocyte cholesterol trans- porter denoted Niemann-Pick C1-like 1 protein (NPC1L1).{4}	ao focar-se num transportador de colesterol enterócito, denominado proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1).{4}		
275	[1]Risk Category{2}	[1]Categoria de Risco{2}		Confirmed
276	[1]Goal{2}	[1]Objetivo{2}		Confirmed
277	[1]LDL Level, mmol/L (mg/dL){2}	[1]Nível LDL, mmol/L (mg/dL){2}		Confirmed
278	[1]Initiate TLC{2}Consider Drug Therapy{3}	[1]Iniciar ATEV{2}Considerar Terapêutica Medicamentosa{3}		Confirmed
279	[1]Very high{2}	[1]Muito elevado{2}		Confirmed
280	[1]ACS, or CHD w/DM, or multiple CRFs{2}	[1]SCA ou DAC c/DM ou vários FRCs{2}		Confirmed
281	[1]{2}{3}{4}1.8 ({5}[1]{2}{3}{4}70){5}	[1]{2}{3}{4}1,8 ({5}[1]{2}{3}{4}70){5}		Confirmed (65%)
282	[1]{2}{3}{4}1.8 ({5}[1]{2}{3}{4}70){5}	[1]{2}{3}{4}1,8 ({5}[1]{2}{3}{4}70){5}		Confirmed (100%)
283	[1]{2}{3}{4}1.8 ({5}[1]{2}{3}{4}70){5}	[1]{2}{3}{4}1,8 ({5}[1]{2}{3}{4}70){5}		Confirmed
284	[1]High{2}	[1]Elevado{2}		Confirmed (73%)
285	[1]CHD or CHD risk equivalents (10-year risk {2}{3}{4}{5}[1]20%){2}	[1]DAC ou riscos equivalentes de DAC (risco a 10 anos {2}{3}{4}{5}[1]20%){2}		Confirmed
286	[1]If LDL {2}{3}{4}{5}[1]2.6 ({2}{3}{4}{5}[1]100){2}	[1]Se LDL {2}{3}{4}{5}[1]2,6 ({2}{3}{4}{5}[1]100){2}		Confirmed
287	[1]{2}{3}{4}2.6 ({5}[1]{2}{3}{4}100){5}	[1]{2}{3}{4}2,6 ({5}[1]{2}{3}{4}100){5}		Confirmed (73%)
288	[1]\[optional goal:{2}	[1]\[objetivo opcional:{2}		Confirmed (73%)
289	[1]{2}{3}{4}1.8 ({5}[1]{2}{3}{4}70){5}	[1]{2}{3}{4}1,8 ({5}[1]{2}{3}{4}70){5}		Confirmed (98%)
290	[1]{2}{3}{4}1.8 ({5}[1]{2}{3}{4}70){5}	[1]{2}{3}{4}1,8 ({5}[1]{2}{3}{4}70){5}		Confirmed
291	[1]{2}{3}{4}2.6 ({5}[1]{2}{3}{4}100){5}	[1]{2}{3}{4}2,6 ({5}[1]{2}{3}{4}100){5}		Confirmed (100%)
292	[1]{2}{3}{4}2.6 ({5}[1]{2}{3}{4}100) \({5}[1]{12}{3}{4}2.6 {5}[1]{12}{3}{4}100){5}	[1]{2}{3}{4}2,6 ({5}[1]{2}{3}{4}100) \({5}[1]{12}{3}{4}2,6 {5}[1]{12}{3}{4}100){5}		Confirmed (65%)
293	[1]consider drug Rx{2}	[1]considerar medicamento sujeito a receita médica{2}		Confirmed (65%)
294	[1]Moderately high{2}	[1]Moderadamente elevado{2}		Confirmed (73%)
295	[1]10–20%){2}	[1]10–20%){2}		Confirmed
296	[1]{2}{3}{4}2.6 ({5}[1]{2}{3}{4}100){5}	[1]{2}{3}{4}2,6 ({5}[1]{2}{3}{4}100){5}		Confirmed
297	[1]{2}{3}{4}3.4 ({5}[1]{2}{3}{4}130){5}	[1]{2}{3}{4}3,4 ({5}[1]{2}{3}{4}130){5}		Confirmed (99%)
298	[1]{2}{3}{4}3.4 ({5}[1]{2}{3}{4}130) {5}[11]\[2.6–3.3{12}	[1]{2}{3}{4}3,4 ({5}[1]{2}{3}{4}130){5}[11]\[2,6–3,3{12}		Confirmed (73%)
299	[1](100–129): consider{2}	[1](100–129): considerar{2}		Confirmed (73%)
300	[1]Moderate{2}	[1]Moderado{2}		Confirmed (69%)
301	[1]{2}{3}{4}{5}[6]{7}{8}[1]risk factors (risk {2}{3}{12}{6}[1]10%){2}	[1]{2}{3}{4}{5}[6]{7}{8}[1]fatores de risco)risco{2}{3}{12}{6}[1]10%){2}		Confirmed
302	[1]{2}{3}{4}3.4 ({5}[1]{2}{3}{4}130){5}	[1]{2}{3}{4}3,4 ({5}[1]{2}{3}{4}130){5}		Confirmed (100%)
303	[1]{2}{3}{4}3.4 ({5}[1]{2}{3}{4}130){5}	[1]{2}{3}{4}3,4 ({5}[1]{2}{3}{4}130){5}		Confirmed
304	[1]{2}{3}{4}4.1 ({5}[1]{2}{3}{4}160){5}	[1]{2}{3}{4}4,1 ({5}[1]{2}{3}{4}160){5}		Confirmed (99%)
305	[1]Lower{2}	[1]Mais baixo{2}		Confirmed
306	[1]0–1 risk factor{2}	[1]0–1 fator de risco{2}		Confirmed (65%)
307	[1]{2}{3}{4}4.1 ({5}[1]{2}{3}{4}160){5}	[1]{2}{3}{4}4,1 ({5}[1]{2}{3}{4}160){5}		Confirmed (100%)
308	[1]{2}{3}{4}4.1 ({5}[1]{2}{3}{4}160){5}	[1]{2}{3}{4}4,1 ({5}[1]{2}{3}{4}160){5}		Confirmed
309	[1]{2}{3}{4}4.9 ({5}[1]{2}{3}{4}190){5}	[1]{2}{3}{4}4,9 ({5}[1]{2}{3}{4}190){5}		Confirmed (99%)
310	[1]{2}{3}{4}{5}[6]{7}{8}{9}[2]risk factors (10-year risk,{3}	[1]{2}{3}{4}{5}[6]{7}{8}{9}[2]fatores de risco (risco a 10		Confirmed

		anos,{3]		
311	<b>[1]PART 10{2]</b>	<b>[1]PARTE 10{2]</b>		Confirmed
312	<b>[1]drug Rx]{2]</b>	<b>[1]medicamento sujeito a receita médica]{2]</b>		Confirmed (73%)
313	<b>[1]The NPC1L1 inhibitor ezetimibe provides a useful adjunct to current therapies to achieve LDL goals; however, no clinical trial evidence has yet demonstrated that ezetimibe improves CHD outcomes.{2]</b>	<b>[1]O inibidor ezetimiba NPC1L1 fornece um bom adjunto para as terapias atuais para atingir objetivos LDL. No entanto, ainda não existem provas de ensaios clínicos que demonstrem que a ezetimiba melhora os resultados da DAC.{2]</b>		Confirmed
314	<b>[1]{2}Abbreviations:</b>	<b>[1]{2}Abreviações:</b>		Confirmed (99%)
315	ACS, acute coronary syndrome; CHD, coronary heart disease; CRFs, coronary risk factors; DM, diabetes mellitus; LDL, low-density lipoprotein.{1]	SCA, síndrome coronária aguda; DAC, doença arterial coronária; FRCs, fatores de risco coronários; DM, diabetes mellitus; LDL, lipoproteínas de baixa densidade.{1]		Confirmed
316	<b>[1]Disorders of the Cardiovascular System{2]</b>	<b>[1]Doenças do Sistema Cardiovascular{2]</b>		Confirmed
317	<b>[1]Source:</b>	<b>[1]Fonte:</b>		Confirmed
318	Adapted from S Grundy et al:	Adaptado de S Grundy et al:		Confirmed
319	Circulation 110:227, 2004.{1]	Circulation 110:227, 2004.{1]		Confirmed
320	<b>[1]As the mechanism by which elevated LDL levels promote atherogenesis probably involves oxidative modification, several trials have tested the possibil-{2]</b>	<b>[1]Uma vez que o mecanismo através do qual os níveis elevados de LDL promovem a aterogénese envolve, provavelmente, modificação oxidativa, vários ensaios testaram a possibilidade-{2]</b>		Confirmed
321	<b>[1]countries or regions.</b>	<b>[1]países ou regiões.</b>		Confirmed
322	Risk calculators that incorporate family history of premature (CAD) and a marker of inflammation (CRP) have been validated for U.S. women and men.{1]	Os calculadores de risco que incorporam histórico familiar de (DAC) prematura e um marcador de inflamação (PCR) foram validados para as mulheres e os homens dos EUA.{1]		Confirmed
323	<b>[1]The first maneuver to achieve the LDL goal involves therapeutic lifestyle changes (TLC), including specific diet and exercise recommendations established by the guidelines.</b>	<b>[1]A primeira manobra para atingir o objetivo LDL envolve alterações terapêuticas do estilo de vida (ATEV), incluindo uma dieta específica e recomendações de exercício físico estabelecidas pelas diretrizes.</b>		Confirmed
324	According to ATP III criteria, those with LDL levels exceeding goal for their risk group by{1]	De acordo com os critérios do ATP III, quem tiver níveis LDL que ultrapassem o objetivo para o seu grupo de risco em{1]		Confirmed
325	<b>[1]{2}{3}{4}0.8 mmol/L ({5}[1]{2}{3}{4}30 mg/dL) merit consideration for drug therapy.</b>	<b>[1]{2}{3}{4}0,8 mmol/L ({5}[1]{2}{3}{4}30 mg/dL) merecem ser considerados para terapêutica medicamentosa.</b>		Confirmed
326	In patients with triglycerides {1}{2}{3}{4}{5}2.6 mmol/L ({1}{2}{3}{4}{5}200 mg/dL), ATP III guidelines specify a secondary goal for therapy: "non-HDL cholesterol" (simply, the HDL cholesterol level subtracted from the total cholest-{1]	Em doentes com os triglicéridos {1}{2}{3}{4}{5}2,6 mmol/L ({1}{2}{3}{4}{5}200 mg/dL), as diretrizes do ATP III especificam um segundo objetivo para a terapia: "colesterol não HDL" (simplesmente, o nível de colesterol HDL subtraído ao colesterol total{1]		Confirmed
327	<b>[1]ity that antioxidant vitamin therapy might reduce CHD events.</b>	<b>[1]da terapêutica de vitamina antioxidante poder reduzir os eventos da DAC.</b>		Confirmed
328	Rigorous and well-controlled clinical trials have failed to demonstrate that antioxidant vitamin therapy improves CHD outcomes.	Ensaio clínico rigoroso e devidamente controlado falhou em demonstrar que a terapêutica de vitamina antioxidante melhora os resultados da DAC.		Confirmed
329	Therefore, the current evidence base does {1}{2}not {3}{4}support the use of antioxidant vitamins for this	Portanto, a base factual atual {1}{2}não{3}{4} apoia a utilização de vitaminas antioxidantes para esta indicação.{1]		Confirmed



	indication.{1}			
330	[1]The clinical use of effective pharmacologic strategies for lower- ing LDL has reduced cardiovascular events markedly, but even their optimal utilization in clinical trials prevents only a minority of these endpoints.	[1]A utilização clínica de estratégias farmacológicas eficazes para reduzir o LDL diminui significativamente os eventos cardiovasculares, mas mesmo a sua utilização perfeita nos ensaios clínicos evita apenas uma minoria destes desfechos.		Confirmed
331	Hence, other aspects of the lipid profile have{1}	Logo, outros aspetos do perfil lipídico tornaram-se{1}		Confirmed
332	[1]terol).	[1]).		Confirmed
333	Cutpoints for the therapeutic decision for non-HDL cholesterol are 0.8 mmol/L (30 mg/dL) more than those for LDL.{1}	Os pontos para a decisão terapêutica para colesterol não HDL são 0,8 mmol/L (30 mg/dL) acima dos pontos para LDL.{1}		Confirmed
334	[1]An extensive and growing body of rigorous evidence now sup- ports the effectiveness of aggressive management of LDL.	[1]Um conjunto extenso e crescente de provas rigorosas apoia atualmente a eficácia da gestão agressiva do LDL.		Confirmed
335	Addition of drug therapy to dietary and other nonpharmacologic measures reduces cardiovascular risk in patients with established coronary atherosclerosis and also in individuals who have not previously experienced CHD events {1}[2](Fig. 241-3){3}[4].	A adição de terapêutica medicamentosa a medidas dietéticas e outras medidas não farmacológicas reduz o risco cardiovascular em doentes com aterosclerose coronária estabelecida, assim como em indivíduos que não sofreram eventos DAC anteriormente {1}[2](Fig. 241-3){3}[4].		Confirmed
336	As guidelines often lag the emerging clinical trial evidence base, the practitioner may elect to exercise clinical judgment in making therapeutic decisions in indi- vidual patients.{1}	Uma vez que as diretrizes surgem, frequentemente, com um desfasamento relativamente à base factual dos ensaios clínicos, o profissional pode decidir exercer uma avaliação clínica para tomar decisões terapêuticas em doentes individuais.{1}		Confirmed
337	[1]LDL-lowering therapies do not appear to exert their beneficial effect on cardiovascular events by causing a marked "regression" of stenoses.	[1]Terapias para reduzir o LDL não parecem exercer o seu efeito benéfico em eventos cardiovasculares causando uma "regressão" marcada das estenoses.		Confirmed
338	Angiographically monitored studies of lipid lowering have shown at best a modest reduction in coronary artery stenoses over the duration of study, despite abundant evidence of event reduction.	Estudos monitorizados de forma angiográfica de redução de lípidos demonstraram que, no seu melhor, a redução das estenoses das artérias coronárias ao longo da duração do estudo, foi apenas modesta, apesar das provas abundantes de redução de eventos.		Confirmed
339	These results suggest that the beneficial mechanism of lipid lowering does not require a substantial reduction in the fixed stenoses.	Estes resultados mostram que o mecanismo benéfico de diminuição de lípidos não requer uma redução substancial nas estenoses fixas.		Confirmed
340	Rather,{1}	Mais propriamente,{1}		Confirmed
341	[1]50%{2}	[1]50%{2}		Confirmed (65%)
342	[1][2]40%{3}	[1][2]40%{3}		Confirmed (98%)
343	[1]Proportional reduction in event rate (standard error){2}	[1]Redução proporcional na taxa de eventos (erro padrão){2}		Confirmed
344	[1]30%{2}	[1]30%{2}		Confirmed (99%)
345	[1]20%{2}	[1]20%{2}		Confirmed (99%)
346	[1]10%{2}	[1]10%{2}		Confirmed (99%)
347	[1]0%{2}	[1]0%{2}		Confirmed (65%)
348	[1]-10%{2}	[1]-10%{2}		Confirmed (65%)
349	[1]Major vascular events{2}	[1]Principais eventos vasculares{2}		Confirmed

350	[1][2]0.5[3]1.0[3]1.5[3]2.0{6]	[1][2]0,5[3]1,0[3]1,5[3]2,0{6]		Confirmed
351	<b>[1]Reduction in LDL cholesterol, mmol/L{2]</b>	<b>[1]Redução do colesterol LDL, mmol/L{2]</b>		Confirmed
352	[1][2]the benefit may derive from “stabilization” of atherosclerotic lesions without decreased stenosis.	[1][2]o benefício pode derivar da “estabilização” das lesões ateroscleróticas sem diminuição da estenose.		Confirmed
353	Such stabilization of atherosclerotic lesions and the attendant decrease in coronary events may result from the egress of lipids or from favorably influencing aspects of the biology of atherogenesis discussed above.	Tal estabilização das lesões ateroscleróticas e a diminuição dos eventos coronários que a acompanha podem resultar da saída dos lípidos ou de aspetos da biologia da aterogénese, como os que estão acima discutidos, que influenciam favoravelmente.		Confirmed
354	In addition, as sizable lesions may protrude abluminally rather than into the lumen due to complementary enlargement, shrinkage of such plaques may not be apparent on angiograms.	Além disso, uma vez que as lesões consideráveis podem sobressair de forma abluminal em vez de para dentro do lúmen, devido ao alargamento complementar, a contração de tais placas pode não ser evidente em angiogramas.		Confirmed
355	The consistent benefit of LDL lowering{1]	O benefício consistente da redução de LDL{1]		Confirmed
356	<b>[1]Figure 241-3 {2][3]</b> Lipid lowering reduces coronary events, as reflected on this graph showing the reduction in major cardiovascular events as a function of low-density lipoprotein level in a compendium of clinical trials with statins.	<b>[1]Figura 241-3 {2][3]</b> A diminuição de lípidos reduz eventos coronários como está refletido neste gráfico que demonstra a redução nos principais eventos cardiovasculares em função do nível de lipoproteínas de baixa densidade, num compêndio de ensaios clínicos com estatinas.		Confirmed
357	<i>(Adapted from CTT Collaborators, Lancet 366:1267, 2005.)</i>	<i>(Adaptado de CTT Collaborators, Lancet 366:1267, 2005.)</i>		Confirmed
358	The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), Treating to New Targets (TNT), and Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) studies have been added.{1]	Foram adicionados os estudos The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), Treating to New Targets (TNT) e Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL).{1]		Confirmed
359	[1][2][3]become tempting targets for addressing the residual burden of cardiovascular disease that persists despite aggressive LDL low- ering.	[1][2][3]alvos tentadores para abordar a carga residual da doença cardiovascular que persiste apesar da redução agressiva do LDL.		Confirmed
360	Indeed, in the “poststatin” era, patients with LDL levels at or below target not infrequently present with acute coronary syndromes.	De facto, na era “pós-estatina”, os doentes com níveis LDL abaixo ou iguais ao objetivo, apresentam com frequência síndromes coronárias agudas.		Confirmed
361	Low levels of HDL present a growing problem in patients with CAD as the prevalence of metabolic syndrome and diabetes increases.	Os níveis baixos de HDL representam um problema crescente em doentes com DAC à medida que a prevalência da síndrome metabólica e diabetes aumenta.		Confirmed
362	Blood HDL levels vary inversely with those of triglycerides, and the independent role of triglycerides as a cardiovascular risk factor remains unsettled.	Os níveis HDL do sangue variam de forma inversa ao dos triglicéridos e o papel independente dos triglicéridos como um fator de risco cardiovascular permanece incerto.		Confirmed
363	For these reasons, approaches to raising HDL have emerged as a prominent next hurdle in the management of dyslipidemia.	Por estas razões, surgiram abordagens para aumentar o HDL como o próximo obstáculo proeminente na gestão da dislipidemia.		Confirmed
364	Weight loss and physical activity can raise HDL.	A perda de peso e atividade física podem aumentar o HDL.		Confirmed
365	Nicotinic acid, particularly in combination with statins, can robustly raise HDL.	O ácido nicotínico, particularmente em combinação com estatinas, pode aumentar robustamente o HDL.		Confirmed
366	Some clinical trial data support the effectiveness of nicotinic acid	Alguns dados de ensaios clínicos apoiam a eficácia do ácido		Confirmed

	in cardio- vascular risk reduction.	nicotínico para a redução do risco cardiovascular.		
367	However, flushing and pruritus remain a challenge to patient acceptance, even with improved dosage forms of nicotinic acid.	No entanto, o rubor e prurido continuam a ser um desafio à aceitação por parte do doente, mesmo com melhorias nas formas de dosagem do ácido nicotínico.		Confirmed
368	A combination of nicotinic acid with an inhibitor of prostaglandin D receptor, a mediator of flushing, may limit this unwanted effect of nicotinic acid and is currently in clinical trials, but it has not received regulatory approval.{1}	Uma combinação de ácido nicotínico com um inibidor de recetor prostaglandina D, um mediador do rubor, pode limitar este efeito indesejado do ácido nicotínico e encontra-se atualmente em ensaios clínicos, mas ainda não recebeu aprovação regulamentar.{1}		Confirmed
369	{1}Agonists of nuclear receptors provide another potential avenue for raising HDL levels.	{1}Agonistas de recetores nucleares fornecem outra via potencial para aumentar os níveis HDL.		Confirmed
370	Yet patients treated with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma (PPAR-{1}[2][3][4]{5}[6]and -{1}[2][9]{5}[6}) agonists have not consistently shown improved cardiovascular outcomes, and at least some PPAR-agonists have been associ- ated with worsened cardiovascular outcomes.	Ainda assim, doentes tratados com agonistas recetores ativados com proliferador peroxissoma alfa e gama (PPAR-{1}[2][3][4]{5}[6]e -{1}[2][9]{5}[6}) não demonstraram melhorias de forma consistente nos resultados cardiovasculares e, pelo menos, alguns agonistas PPAR foram associados a piorias nos resultados cardiovasculares.		Confirmed
371	Other agents in clinical development raise HDL levels by inhibiting choles- teryl ester transfer protein (CETP).	Outros agentes em desenvolvimento clínico aumentam os níveis HDL inibindo a proteína de transporte do éster de colesterol (CETP).		Confirmed
372	The first of these agents to undergo large-scale clinical evaluation showed increased adverse events, leading to cessation of its development.	O primeiro destes agentes a ser submetido a uma avaliação clínica em grande escala demonstrou um aumento nos eventos adversos, o que levou à cessação do seu desenvolvimento.		Confirmed
373	Clinical studies currently underway will assess the effectiveness of other CETP inhibitors that lack some of the adverse off-target actions encountered with the first agent.{1}	Estudos clínicos a serem realizados atualmente vão avaliar a eficácia de outros inibidores CETP que não possuem algumas das ações adversas áquem do objetivo que foram encontradas no primeiro agente.{1}		Confirmed
374	<b>{1}Hypertension{2}</b>	<b>{1}Hipertensão{2}</b>		Confirmed
375	<b>{1}(See also Chap.</b>	<b>{1}(Ver também Cap.</b>		Confirmed
376	<b>247) {1}[2]A wealth of epidemiologic data support a relationship between hypertension and atherosclerotic risk, and extensive clinical trial evidence has established that pharmacologic treatment of hypertension can reduce the risk of stroke, heart fail- ure, and CHD events.{3}</b>	<b>247) {1}[2]Existe uma abundância de dados epidemiológicos que defendem haver uma relação entre a hipertensão e o risco aterosclerótico e provas extensas, de ensaios clínicos, estabeleceram que o tratamento farmacológico da hipertensão pode reduzir o risco de AVC, insuficiência cardíaca e eventos DAC.{3}</b>		Confirmed
377	<b>{1}Diabetes mellitus, insulin resistance, and the metabolic syndrome{2}</b>	<b>{1}Diabetes mellitus, resistência à insulina e síndrome metabólica{2}</b>		Confirmed
378	<b>{1}(See also Chap.</b>	<b>{1}(Ver também Cap.</b>		Confirmed (100%)
379	<b>344) {1}[2]Most patients with diabetes mellitus die of atherosclerosis and its complications.</b>	<b>344) {1}[2]A maior parte dos doentes com diabetes mellitus morre de aterosclerose e das suas complicações.</b>		Confirmed
380	Aging and rampant obesity underlie a current epidemic of type 2 diabetes mellitus.	O envelhecimento e a obesidade crescente são a base da epidemia atual da diabetes mellitus de tipo 2.		Confirmed

381	The abnormal lipoprotein profile associated with insulin resistance, known as <b>{1}[2]diabetic dyslipidemia{3}[4]</b> , accounts for part of the elevated cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes.	O perfil lipoproteico anormal, associado a resistência à insulina, denominado de <b>{1}[2]dislipidemia diabética{3}[4]</b> , é responsável em parte pelo elevado risco cardiovascular em doentes com diabetes de tipo 2.		Confirmed
382	Although diabetic individuals often have LDL cholesterol levels near the average, the LDL particles tend to be smaller and denser and, therefore, more atherogenic.	Embora os indivíduos diabéticos tenham, geralmente, níveis de colesterol LDL próximos da média, as partículas LDL tendem a ser menores e mais densas, logo, mais aterogênicas.		Confirmed
383	Other features of diabetic dyslipidemia include low HDL and elevated triglyceride levels.	Baixo HDL e níveis elevados de triglicéridos são outras das características da dislipidemia diabética.		Confirmed
384	Hypertension also frequently accompanies obesity, insulin resistance, and dyslipidemia.	A hipertensão também acompanha com frequência a obesidade, resistência à insulina e dislipidemia.		Confirmed
385	Indeed, the ATP III guidelines now recognize this cluster of risk factors and provide criteria for diagnosis of the “metabolic syndrome” <b>{1}[2](Table 241-3){3}[4]</b> .	De facto, as diretrizes do ATP III reconhecem atualmente este conjunto de fatores de risco e fornecem critérios para o diagnóstico da “síndrome metabólica” <b>{1}[2](Tabela 241-3){3}[4]</b> .		Confirmed
386	Despite legitimate concerns about whether clustered components confer more risk than an individual component, the metabolic syndrome concept may offer clinical utility. <b>{1}</b>	Apesar das preocupações legítimas sobre se os componentes em conjunto conferem mais risco que um componente individual, a síndrome metabólica pode oferecer utilidade clínica. <b>{1}</b>		Confirmed
387	<b>{1}</b> Therapeutic objectives for intervention in these patients include addressing the underlying causes, including obesity and low physical activity, by initiating TLC. The ATP III guidelines provide an explicit step-by-step plan for implementing TLC, and treatment of the component risk factors should accompany TLC. Establishing that strict glycemic control reduces the risk of macrovascular <b>{2}</b>	<b>{1}</b> Os objetivos terapêuticos para intervenção nestes doentes incluem abordar as causas subjacentes, como a obesidade e a baixa atividade física, iniciando ATEV. As diretrizes do ATP III fornecem um plano explícito passo a passo para implementação da ATEV e o tratamento dos fatores de risco deve acompanhar a ATEV. Estabelecer esse controlo glicémico estrito reduz o risco de complicações <b>{2}</b>		Confirmed
388	<b>{1}TABLE 241-3 {2}[3]Clinical Identification of the{4}</b>	<b>{1}TABELA 241-3{2}[3]Identificação clínica da{4}</b>		Confirmed
389	<b>{1}[2]Metabolic Syndrome—Any Three Risk Factors{3}</b>	<b>{1}[2]Síndrome Metabólica—Quaisquer Três Fatores de Risco{3}</b>		Confirmed
390	<b>{1}CHAPTER 241[2]{3}[4]The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis{5}</b>	<b>{1}CAPÍTULO 241[2]{3}[4]Patogenia, Prevenção e Tratamento da Aterosclerose{5}</b>		Confirmed
391	<b>{1}Risk Factor{2}</b>	<b>{1}Fator de Risco{2}</b>		Confirmed (80%)
392	<b>{1}Defining Level{2}</b>	<b>{1}Nível de Definição{2}</b>		Confirmed
393	<b>{1}Abdominal obesity{2/[3]a{4}</b>	<b>{1}Obesidade abdominal{2/[3]a{4}</b>		Confirmed (65%)
394	<b>{1}Men (waist circumference){2/[3]b{4}</b>	<b>{1}Homens (circunferência da cintura){2/[3]b{4}</b>		Confirmed
395	<b>{1}[2]{3}[4]102 cm ({5}[1][2]{3}[4]40 in.){5}</b>	<b>{1}[2]{3}[4]102 cm ({5}[1][2]{3}[4]40 polegadas){5}</b>		Confirmed
396	<b>{1}Women{2}</b>	<b>{1}Mulheres{2}</b>		Confirmed
397	<b>{1}[2]{3}[4]88 cm ({5}[1][2]{3}[4]35 in.){5}</b>	<b>{1}[2]{3}[4]88 cm ({5}[1][2]{3}[4]35 polegadas){5}</b>		Confirmed (73%)
398	<b>{1}Triglycerides{2}</b>	<b>{1}Triglicéridos{2}</b>		Confirmed
399	<b>{1}[2]{3}[4]1.7 mmol/L ({5}[1][2]{3}[4]150 mg/dL){5}</b>	<b>{1}[2]{3}[4]1,7 mmol/L ({5}[1][2]{3}[4]150 mg/dL){5}</b>		Confirmed
400	<b>{1}HDL cholesterol{2}</b>	<b>{1}Colesterol HDL{2}</b>		Confirmed
401	<b>{1}Men{2}</b>	<b>{1}Homens{2}</b>		Confirmed
402	<b>{1}[2]{3}[4]1 mmol/L ({5}[1][2]{3}[4]40 mg/dL){5}</b>	<b>{1}[2]{3}[4]1 mmol/L ({5}[1][2]{3}[4]40 mg/dL){5}</b>		Confirmed
403	<b>{1}Women{2}</b>	<b>{1}Mulheres{2}</b>		Confirmed



404	[1][2][3][4]1.3 mmol/L ({5}[1][2][3][4]50 mg/dL){5}	[1][2][3][4]1,3 mmol/L ({5}[1][2][3][4]50 mg/dL){5}		Confirmed (73%)
405	[1]Blood pressure{2}	[1]Tensão arterial{2}		Confirmed
406	[1][2][3][4]130/{5}[1][2][3][4]85 mmHg{5}	[1][2][3][4]130/{5}[1][2][3][4]85 mmHg{5}		Confirmed (69%)
407	[1]Fasting glucose{2}	[1]Glicose em jejum{2}		Confirmed
408	[1][2][3][4]6.1 mmol/L ({5}[1][2][3][4]110 mg/dL){5}	[1][2][3][4]6,1 mmol/L ({5}[1][2][3][4]110 mg/dL){5}		Confirmed (99%)
409	[1]a[2][3]Overweight and obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome.	[1]a[2][3]O excesso de peso e a obesidade estão associados à resistência à insulina e à síndrome metabólica.		Confirmed (66%)
410	However, the presence of abdominal obesity is more highly correlated with the metabolic risk factors than is an elevated body mass index (BMI).	No entanto, a presença de obesidade abdominal está mais correlacionada com fatores de risco metabólicos do que um índice de massa corporal (IMC) elevado.		Confirmed
411	Therefore, the simple measure of waist circumference is recommended to identify the BMI component of the metabolic syndrome.{1}	Portanto, a simples medição da circunferência da cintura é recomendada para identificar o componente IMC da síndrome metabólica.{1}		Confirmed
412	[1]b[2][3]Some male patients can develop multiple metabolic risk factors when the waist circumference is only marginally increased \[e.g., 94–102 cm (37–39 in.)].	[1]b[2][3]Alguns doentes do sexo masculino podem desenvolver vários fatores de risco metabólicos quando a circunferência da cintura aumenta apenas ligeiramente \[por exemplo, 94–102 cm (37–39 polegadas)].		Confirmed
413	Such patients may have a strong genetic contribution to insulin resistance.	Tais doentes podem apresentar uma forte contribuição genética para a resistência à insulina.		Confirmed
414	They should benefit from lifestyle changes, similarly to men with categorical increases in waist circumference.{1}	Devem beneficiar de alterações ao estilo de vida, assim como os homens com aumentos categóricos da circunferência da cintura.{1}		Confirmed
415	[1]complications of diabetes has proved much more elusive than the established beneficial effects on microvascular complications such as retinopathy and renal disease.	[1]macrovasculares da diabetes, tendo provado ser mais elusivo que os efeitos benéficos estabelecidos nas complicações microvasculares, tais como a retinopatia e a doença renal.		Confirmed
416	Indeed, “tight” glycemic control may increase adverse events in patients with type 2 diabetes, lending even greater importance to aggressive control of other aspects of risk in this patient population.	De facto, um controlo glicémico “apertado” pode aumentar os eventos adversos em doentes com diabetes de tipo 2, dando ainda mais importância ao controlo agressivo de outros aspetos de risco desta população de doentes.		Confirmed
417	In this regard, multiple clinical trials, including the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) that addressed specifically the diabetic population, have demonstrated unequivocal benefit of HMG-CoA reductase inhibitor therapy in diabetic patients over all ranges of LDL cholesterol levels (but not those with end-stage renal disease).	Nesta matéria, vários ensaios clínicos, incluindo o estudo Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) que abordou especificamente a população diabética, demonstraram benefícios inequívocos da terapia com inibidor da redutase HMG-CoA em doentes diabéticos em todos os níveis de colesterol LDL (embora não nos doentes com doença renal em fase terminal).		Confirmed
418	In view of the consistent benefit of statin treatment for diabetic populations and the thus far equivocal results with PPAR agonists, the current stance of the American Diabetic Association that statins be considered for persons with diabetes older than age 40 who have a total cholesterol level{1}	Em virtude do benefício constante do tratamento com estatina para as populações diabéticas e os resultados bem mais ambíguos com os agonistas PPAR, a posição atual da American Diabetic Association (associação americana para a diabetes) de que as estatinas sejam consideradas para pessoas com diabetes, e mais de 40 anos de idade, que tenham um nível de colesterol de{1}		Confirmed

419	[1][2][3][4]135 appears amply justified.	[1][2][3][4]135, parece amplamente justificada.		Confirmed
420	Among the oral hypoglycemic agents, metformin possesses the best evidence base for cardiovascular event reduction.{1}	Entre os agentes orais hipoglicémicos, a metformina tem a melhor base factual em redução de eventos cardiovasculares.{1}		Confirmed
421	[1]Diabetic populations appear to derive particular benefit from antihypertensive strategies that block the action of angiotensin II. Thus, the antihypertensive regimen for patients with the metabolic syndrome should include angiotensin converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers when possible.	[1]As populações diabéticas parecem retirar um benefício em particular de estratégias hipotensoras que bloqueiam a ação da angiotensina II. Assim, o regime hipotensor para os doentes com síndrome metabólica deve incluir, quando possível, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores dos recetores da angiotensina.		Confirmed
422	Most of these individuals will require more than one antihypertensive agent to achieve the recently updated American Diabetes Association blood pressure goal of 130/80 mmHg.{1}	A maior parte destes indivíduos precisará de mais do que um agente hipotensor para atingir o objetivo de pressão arterial recentemente atualizado pela American Diabetes Association de 130/80 mmHg.{1}		Confirmed
423	[1]Male sex/postmenopausal state{2}	[1]Sexo masculino/estado pós-menopáusico{2}		Confirmed
424	[1]Decades of observational studies have verified excess coronary risk in men compared with premenopausal women.	[1]Décadas de estudos observacionais verificaram um excesso de risco coronário em homens comparativamente com mulheres em pré-menopausa.		Confirmed
425	After menopause, however, coronary risk accelerates in women.	No entanto, após a menopausa, o risco coronário acelera nas mulheres.		Confirmed
426	At least part of the apparent protection against CHD in premenopausal women derives from their relatively higher HDL levels compared with those of men.	Pelo menos parte da aparente proteção das mulheres em pré-menopausa contra a DAC deriva dos níveis de HDL relativamente superiores comparativamente aos dos homens.		Confirmed
427	After menopause, HDL values fall in concert with increased{1}	Após a menopausa, os valores HDL caem em conjunto com um aumento do{1}		Confirmed
428	[1]coronary risk.	[1]risco coronário.		Confirmed
429	Estrogen therapy lowers LDL cholesterol and raises HDL cholesterol, changes that should decrease coronary risk.{1}	A terapia com estrogénio baixa o colesterol LDL e aumenta o HDL, alterações essas que devem diminuir o risco coronário.{1}		Confirmed
430	[1][2][3]Multiple observational and experimental studies have suggested that estrogen therapy reduces coronary risk.	[1][2][3]Vários estudos observacionais e experimentais sugeriram que a terapia com estrogénio reduz o risco coronário.		Confirmed
431	However, a spate of clinical trials has failed to demonstrate a net benefit of estrogen with or without progestins on CHD outcomes.	No entanto, uma série de ensaios clínicos não conseguiu demonstrar um benefício líquido do estrogénio nos resultados da DAC, com ou sem progestativos.		Confirmed
432	In the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), postmenopausal female survivors of acute MI were randomized to an estrogen/ progestin combination or to placebo.	No estudo Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), mulheres em estado pós-menopáusico, sobreviventes de EM agudo, receberam de forma randomizada uma combinação de estrogénio/progestativo ou placebo.		Confirmed
433	This study showed no overall reduction in recurrent coronary events in the active treatment arm.	Este estudo não mostrou uma redução em geral nos eventos coronários recorrentes no ramo de tratamento ativo.		Confirmed
434	Indeed, early in the 5-year course of this trial, there was a trend toward an actual increase in vascular events in the treated women.	De facto, na fase inicial do curso de 5 anos deste ensaio, verificou-se uma tendência para um aumento dos eventos vasculares nas mulheres tratadas.		Confirmed
435	Extended follow-up of this cohort did not disclose an accrual	Um acompanhamento prolongado desta coorte não demonstrou		Confirmed

	of benefit in the treatment group.	um benefício acrescido no grupo de tratamento.		
436	The Women's Health Initiative (WHI) study arm, using a similar estrogen plus progesterone regimen, was halted due to a small but significant hazard of cardiovascular events, stroke, and breast cancer.	O ramo do estudo Women's Health Initiative (WHI), utilizando um regime semelhante de estrogénio mais progesterona foi suspenso devido a um perigo pequeno mas significativa de eventos cardiovasculares, AVC e cancro da mama.		Confirmed
437	The estrogen without progestin arm of WHI (conducted in women without a uterus) was stopped early due to an increase in strokes, and failed to afford protection from MI or CHD death during observation over 7 years.	O ramo do WHI com estrogénio sem progestina (realizado em mulheres sem útero) foi suspenso em fase inicial devido a um aumento em AVCs e não foi capaz de oferecer proteção sobre morte por EM ou DAC durante uma observação de 7 anos.		Confirmed
438	The excess cardiovascular events in these trials may result from an increase in thromboembolism {1}[2](Chap.	O excesso de eventos cardiovasculares nestes ensaios pode resultar de um aumento em tromboembolia{1}[2](Cap.		Confirmed
439	348){1}[2].	348){1}[2].		Confirmed (99%)
440	Physicians should work with women to provide information and help weigh the small but evident CHD risk of estrogen {1}[2][3][4]{5}[6]{7}[8]progestin versus the benefits for postmenopausal symptoms and osteoporosis, taking personal preferences into account.	Os médicos devem trabalhar com as mulheres para fornecer informação e ajudar a medir o risco de DAC, baixo mas evidente, do estrogénio{1}[2][3][4]{5}[6]{7}[8]progestina contra os benefícios para os sintomas pós-menopáusicos e osteoporose, tendo em conta as preferências pessoais.		Confirmed
441	Post hoc analyses of observa- tional studies suggest that estrogen therapy in women younger than or closer to menopause than the women enrolled in WHI might confer cardiovascular benefit.	Análises <i>a posteriori</i> dos estudos observacionais sugerem que a terapia de estrogénio em mulheres de idade inferior ou próxima à menopausa, em vez das mulheres inscritas no WHI, pode conferir um benefício cardiovascular.		Confirmed
442	Thus, the timing in relation to meno- pause or the age at which estrogen therapy begins may influence its risk/benefit balance.{1]	Assim, o timing em relação à menopausa ou a idade em que se começa a terapia de estrogénio pode influenciar o seu equilíbrio risco/benefício.{1]		Confirmed
443	{1}PART 10{2]	{1}PARTE 10{2]		Confirmed
444	{1}Disorders of the Cardiovascular System{2]	{1}Doenças do Sistema Cardiovascular{2]		Confirmed
445	{1}The lack of efficacy of estrogen therapy in cardiovascular risk reduction highlights the need for redoubled attention to known modifiable risk factors in women.	{1}A falta de eficácia da terapia de estrogénio em reduzir o risco cardiovascular acentua a necessidade de atenção redobrada para os fatores de risco conhecidos e modificáveis nas mulheres.		Confirmed
446	The recent JUPITER trials ran- domized over 6000 women over age 65 without known cardiovas- cular disease with LDL {1}[2][3][4]{5}130 mg/dL and high-sensitivity (hs) CRP{1]	Os recentes ensaios JUPITER randomizaram mais de 6000 mulheres com mais de 65 anos sem doenças cardiovasculares conhecidas, com LDL a {1}[2][3][4]{5}130 mg/dL e alta sensibilidade a PCR em{1]		Confirmed
447	{1}[2][3][4]2 mg/L to a statin or placebo.	{1}[2][3][4]2 mg/L, com uma estatina ou placebo.		Confirmed
448	The statin-treated women had a striking reduction in cardiovascular events, as did the men.	As mulheres tratadas com estatina tiveram uma redução drástica dos eventos cardiovasculares, assim como os homens.		Confirmed
449	This trial, which included more women than any prior statin study, pro- vides strong evidence supporting the efficacy of statins in women who meet those entry criteria.{1]	Este ensaio, que incluiu mais mulheres que qualquer outro estudo com estatinas anterior, fornece provas seguras que apoiam a eficácia de estatinas em mulheres que cumprem os critérios de entrada.{1]		Confirmed
450	{1}Dysregulated coagulation or fibrinolysis{2]	{1}Coagulação desregulada ou fibrinólise{2]		Confirmed
451	{1}Thrombosis ultimately causes the gravest complications of	{1}A trombose causa as piores complicações da aterosclerose.		Confirmed

	athero- sclerosis.			
452	The propensity to form thrombi and/or lyse clots once they form clearly influences the manifestations of atherosclerosis.	A tendência para formar trombos e/ou lisar os coágulos uma vez formados influencia claramente as manifestações da aterosclerose.		Confirmed
453	Thrombosis provoked by atheroma rupture and subsequent healing may promote plaque growth.	A trombose provocada pela rutura de um ateroma e a subsequente cicatrização pode promover o crescimento da placa.		Confirmed
454	Certain individual characteristics can influence thrombosis or fibrinolysis and have received attention as potential coronary risk factors.	Algumas características individuais podem influenciar a trombose ou fibrinólise e receberam atenção como potenciais fatores de risco coronário.		Confirmed
455	For example, fibrinogen levels correlate with coronary risk and provide information about coronary risk independent of the lipoprotein profile.{1}	Por exemplo, os níveis de fibrinogénio estão correlacionados com risco coronário e fornecem informação sobre o risco coronário independente do perfil lipoproteico.{1}		Confirmed
456	{1}The stability of an arterial thrombus depends on the balance between fibrinolytic factors such as plasmin, and inhibitors of the fibrinolytic system such as plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1).	{1}A estabilidade de um trombo arterial depende do equilíbrio entre os fatores fibrinolíticos, tais como a plasmina, e inibidores do sistema fibrinolítico, tais como o inibidor 1 do ativador de plasminogénio (PAI-1).		Confirmed
457	Individuals with diabetes mellitus or the metabolic syndrome have elevated levels of PAI-1 in plasma, and this probably contributes to the increased risk of thrombotic events.	Os indivíduos com diabetes mellitus ou síndrome metabólica têm níveis elevados de PAI-1 no plasma, o que provavelmente contribui para o risco aumentado de eventos trombóticos.		Confirmed
458	Lp(a) {1}[2](Chap.	A Lp(a) {1}[2](Cap.		Confirmed
459	356) {1}[2]may{3}	356){1}[2]pode{3}		Confirmed (73%)
460	{1}pooled trial data show that low-dose aspirin treatment (81 mg/d to 325 mg on alternate days) can reduce the risk of a first MI in men.	{1}os dados dos ensaios agrupados mostraram que um tratamento com uma dose baixa de aspirina (81 mg/d a 325 mg em dias alternados) pode reduzir o risco do primeiro EM nos homens.		Confirmed
461	Although the recent Women's Health Study (WHS) showed that aspirin (100 mg on alternate days) reduced strokes by 17%, it did not prevent MI in women.	Embora o recente estudo Women's Health Study (WHS) tenha mostrado que a aspirina (100 mg em dias alternados) reduz os AVCs em 17%, esta não evitou o EM nas mulheres.		Confirmed
462	Current American Heart Association (AHA) guidelines recommend the use of low-dose aspirin (75–160 mg/d) for women with high cardiovascular risk ({1}[2]{3}{4}[5]20% 10-year risk), for men with a {1}[2]{3}{4}[5]10% 10-year risk of CHD, and for all aspirin-tolerant patients with established cardiovascular disease who lack contraindications.{1}	As diretrizes atuais da American Heart Association (AHA) recomendam a utilização de uma dose baixa de aspirina (75–160 mg/d) para mulheres com elevado risco cardiovascular ({1}[2]{3}{4}[5]20% risco a 10 anos), para homens com {1}[2]{3}{4}[5]10% risco de DAC a 10 anos e para todos os doentes tolerantes à aspirina com doença cardiovascular estabelecida e que não tenham contraindicações.{1}		Confirmed
463	{1}Homocysteine{2}	{1}Homocisteína{2}		Confirmed
464	{1}A large body of literature suggests a relationship between hyper- homocysteinemia and coronary events.	{1}Um vasto conjunto de literatura sugere que existe uma relação entre hiperhomocisteinémia e eventos coronários.		Confirmed
465	Several mutations in the enzymes involved in homocysteine accumulation correlate with thrombosis and, in some studies, with coronary risk.	Várias mutações nas enzimas envolvidas na acumulação de homocisteína correlacionam-se com a trombose e nalguns estudos, com o risco coronário.		Confirmed
466	Prospective studies have not shown a robust utility of	Estudos prospetivos não mostraram uma utilidade robusta da		Confirmed



	hyperhomocysteinemia in CHD risk stratification.	hiperhomocisteinemia na estratificação do risco de DAC.		
467	Clinical trials have not shown that intervention to lower homocysteine levels reduces CHD events.	Ensaios clínicos não demonstraram que intervir para baixar os níveis de homocisteína reduz os eventos de DAC.		Confirmed
468	Fortification of the U.S. diet with folic acid to reduce neural tube defects has lowered homocysteine levels in the population at large.	A fortificação da dieta nos EUA com ácido fólico para reduzir defeitos do tubo neural diminuiu os níveis de homocisteína da população em geral.		Confirmed
469	Measurement of homocysteine levels should be reserved for individuals with atherosclerosis at a young age or out of proportion to established risk factors.	A medição dos níveis de homocisteína deve ser reservada para os indivíduos com aterosclerose em idade jovem ou desproporcional aos fatores de risco estabelecidos.		Confirmed
470	Physicians who advise consumption of supplements containing folic acid should consider that this treatment may mask pernicious anemia.{1}	Os médicos que aconselharem o consumo de suplementos que contenham ácido fólico devem ter em consideração que este tratamento pode ocultar anemia perniciosa.{1}		Confirmed
471	<b>[1]Inflammation{2}</b>	<b>[1]Inflamação{2}</b>		Confirmed
472	<b>[1]</b> An accumulation of clinical evidence shows that markers of inflammation correlate with coronary risk.	<b>[1]</b> Um acumular de factos clínicos mostram que os marcadores de inflamação estão correlacionados com risco coronário.		Confirmed
473	For example, plasma levels of CRP, as measured by a high-sensitivity assay (hsCRP), prospectively predict the risk of MI. CRP levels also correlate with the outcome in patients with acute coronary syndromes.	Por exemplo, os níveis de plasma da PCR, medidos através de um ensaio de alta sensibilidade (hsCRP), prevêm prospetivamente o risco de EM. OS níveis de PCR também estão correlacionados com o resultado em doentes com síndromes coronárias agudas.		Confirmed
474	In contrast to several other novel risk factors, CRP adds predictive information to that derived from established risk factors, such as those included in the Framingham score <b>{1}[2](Fig. 241-4){3}[4]</b> .	Em contraste com muitos outros fatores de risco recentes, a PCR adiciona informação preditiva à que deriva dos fatores de risco estabelecidos, tais como os que se incluem na pontuação de Framingham <b>{1}[2](Fig. 241-4){3}[4]</b> .		Confirmed
475	Recent Mendelian randomization studies do not support a causal role for CRP in cardiovascular disease.	Estudos de randomização Mendeliana recentes não apoiam um papel causal da PCR na doença cardiovascular.		Confirmed
476	Thus, CRP serves as a validated biomarker of risk but probably not as a direct contributor to pathogenesis.{1}	Assim, a PCR serve como um biomarcador validado do risco, mas provavelmente não como um contribuidor direto da patogénia.{1}		Confirmed
477	<b>[1]</b> Elevations in acute-phase reactants such as fibrinogen and CRP reflect the overall inflammatory burden, not just vascular foci of inflammation.	<b>[1]</b> As elevações dos reagentes da fase aguda, tais como o fibrinogénio e a PCR, refletem a carga inflamatória geral, não só os focos de inflamação vascular.		Confirmed
478	Visceral adipose tissue releases proinflammatory cytokines that drive CRP production and may represent a major extravascular stimulus to elevation of inflammatory markers in obese and overweight individuals.	O tecido adiposo visceral liberta citocinas pró-inflamatórias que levam à produção de PCR e pode representar um estímulo extravascular importante para a elevação dos marcadores inflamatórios em indivíduos obesos e com excesso de peso.		Confirmed
479	Indeed, CRP levels rise with body mass{1}	De facto, os níveis de PCR aumentam com o índice de massa{1}		Confirmed
480	<b>[1][2][3]30.0{4}</b>	<b>[1][2][3]30,0{4}</b>		Confirmed (73%)
481	<b>[1]CRP-modified Framingham risk{2}</b>	<b>[1]Risco de Framingham modificado por PCR{2}</b>		Confirmed
482	<b>[1]25.0{2}</b>	<b>[1]25,0{2}</b>		Confirmed (99%)
483	<b>[1]20.0{2}</b>	<b>[1]20,0{2}</b>		Confirmed (99%)
484	<b>[1]15.0{2}</b>	<b>[1]15,0{2}</b>		Confirmed (99%)

485	[1]10.0{2}	[1]10,0{2}	Confirmed (99%)
486	[1]>10.0{2}	[1]>10,0{2}	Confirmed (73%)
487	[1]modulate fibrinolysis, and individuals with elevated Lp(a) levels have increased CHD risk.{2}	[1]modular a fibrinólise e os indivíduos com níveis elevados de Lp(a) têm um risco superior de DAC.{2}	Confirmed
488	[1]5.0{2}	[1]5,0{2}	Confirmed (99%)
489	[1]0.0{2}	[1]0,0{2}	Confirmed (99%)
490	[1]10–20{2}[5–10{3}	[1]10–20{2}[5–10{3}	Confirmed (73%)
491	[1]<5{2}<5{3}	[1]<5{2}<5{3}	Confirmed
492	[1]3.0–10.0{2}	[1]3,0–10,0{2}	Confirmed
493	[1]1.0–3.0{2}	[1]1,0–3,0{2}	Confirmed
494	[1][2]0.5–1.0{3}	[1][2]0,5–1,0{3}	Confirmed
495	[1][2]Aspirin reduces CHD events in several contexts. {3}	[1][2]A aspirina reduz os eventos da DAC em vários contextos. {3}	Confirmed
496	[1]Chapter 243{2}	[1]O Capítulo 243{2}	Confirmed (95%)
497	[1]discusses aspirin therapy in stable ischemic heart disease, {2}[3]Chap.{4}	[1]discute a terapia de aspirina na doença isquêmica do coração, o{2}[3]Cap.{4}	Confirmed
498	[1]244 {2}[3]reviews recommendations for aspirin treatment in acute coronary syndromes, and {4}[1]Chap.	[1]244 {2}[3]revê as recomendações para o tratamento com aspirina em síndromes coronárias agudas e o {4}[1]Cap.	Confirmed
499	370 {1}[2]describes aspirin's role in preventing recurrent ischemic stroke.	370 {1}[2]descreve o papel da aspirina na prevenção do AVC isquêmico recorrente.	Confirmed
500	In primary prevention,{1}	Na prevenção primária,{1}	Confirmed
501	[1]Calculated Framingham 10-year risk{2}	[1]Cálculo Framingham do risco a 10 anos{2}	Confirmed (61%)
502	[1]Figure 241-4 {2}[3]C-reactive protein (CRP) level adds to the predictive value of the Framingham score. hsCRP, high-sensitivity measurement of CRP.	[1]Figura 241-4 {2}[3]O nível de Proteína C reativa (PCR) contribui para o valor preditivo da pontuação de Framingham. hsCRP, medição de alta sensibilidade da PCR.	Confirmed
503	(Adapted from PM Ridker et al:	(Adaptado de PM Ridker et al:	Confirmed
504	Circulation 109:2818, 2004.){1}	Circulation 109:2818, 2004.){1}	Confirmed (96%)
505	[1][2][3]P < 0.001{4}	[1][2][3]P < 0,001{4}	Confirmed (65%)
506	[1]Group{2}	[1]Grupo{2}	Confirmed
507	[1]Placebo{2}	[1]Placebo{2}	Confirmed
508	[1]N{2}	[1]N{2}	Confirmed
509	[1]7832{2}	[1]7832{2}	Confirmed
510	[1]Rate{2}	[1]Valor{2}	Confirmed
511	[1]1.11{2}	[1]1,11{2}	Confirmed (99%)
512	[1]LDL {2}[3][4][5][6][7]{8}[1]70 mg/dL, hsCRP {2}[3][4][5][6][7]{8}[1]2 mg/L{2}	[1]LDL {2}[3][4][5][6][7]{8}[1]70 mg/dL, hsCRP {2}[3][4][5][6][7]{8}[1]2 mg/L{2}	Confirmed
513	[1]1384{2}	[1]1384{2}	Confirmed (99%)
514	[1]1.11{2}	[1]1,11{2}	Confirmed
515	[1]LDL {2}[3][4][5][6][7]{8}[1]70 mg/dL, hsCRP {2}[3][12][5][6][7]{8}[1]2 mg/L{2}	[1]LDL {2}[3][4][5][6][7]{8}[1]70 mg/dL, hsCRP {2}[3][12][5][6][7]{8}[1]2 mg/L{2}	Confirmed (100%)
516	[1]2921{2}	[1]2921{2}	Confirmed (99%)

517	[1]0.62{2}	[1]0,62{2}	Confirmed (99%)
518	[1]LDL {2}[3][4][5]{6}[7]{8}[1]70 mg/dL, hsCRP < 2 mg/L{2}	[1]LDL {2}[3][4][5]{6}[7]{8}[1]70 mg/dL, hsCRP < 2 mg/L{2}	Confirmed (76%)
519	[1]726{2}	[1]726{2}	Confirmed (95%)
520	[1]0.54{2}	[1]0,54{2}	Confirmed (99%)
521	[1]LDL < 70 mg/dL, hsCRP < 2 mg/L{2}	[1]LDL < 70 mg/dL, hsCRP < 2 mg/L{2}	Confirmed (78%)
522	[1]2685{2}	[1]2685{2}	Confirmed (99%)
523	[1]0.38{2}	[1]0,38{2}	Confirmed (99%)
524	[1]Figure 241-5 {2}[3]Evidence from the JUPITER study that both LDL- lowering and anti-inflammatory actions contribute to the benefit of statin therapy in primary prevention.	[1]Figura 241-5 {2}[3]Provas do estudo JUPITER que mostram que tanto as ações de redução do LDL como as anti-inflamatórias contribuem para o benefício da terapia com estatina na prevenção primária.	Confirmed
525	See text for explanation. hsCRP,{1}	Ver texto para explicação. hsCRP,{1}	Confirmed
526	[1]high-sensitivity measurement of C-reactive protein (CRP).	[1]medição de alta sensibilidade proteína C reativa (PCR).	Confirmed
527	(Adapted from PM Ridker et al:	(Adaptado de PM Ridker et al:	Confirmed
528	Lancet 373:1175, 2009.){1}	Lancet 373:1175, 2009.){1}	Confirmed (73%)
529	[1]{2}index (BMI), and weight reduction lowers CRP levels.	[1]{2}corporal (IMC) e a perda de peso reduz os níveis de PCR.	Confirmed
530	Infectious agents might also furnish inflammatory stimuli related to cardiovas- cular risk.	Agentes infecciosos também podem fornecer estímulos inflamatórios relacionados com risco cardiovascular.	Confirmed
531	To date, randomized clinical trials have not supported the use of antibiotics to reduce CHD risk.{1}	Até à data, os ensaios clínicos randomizados não apoiaram a utilização de antibióticos para reduzir o risco de DAC.{1}	Confirmed
532	[1]Intriguing evidence suggests that lipid-lowering therapy reduces coronary events in part by muting the inflammatory aspects of the pathogenesis of atherosclerosis.	[1]Existem provas interessantes que sugerem que a terapia de diminuição de lípidos reduz os eventos coronários em parte, ao silenciar os aspetos inflamatórios da patogenia da aterosclerose.	Confirmed
533	For example, in the JUPITER trial, a prespecified analysis showed that those who achieved lower levels of both LDL and CRP had better clinical outcomes than did those who only reached the lower level of either the inflammatory marker or the atherogenic lipoprotein {1}[2](Fig. 241-5){3}[4].	Por exemplo, no ensaio JUPITER, uma análise predeterminada mostrou que aqueles que atingiram níveis mais baixos, tanto de LDL como de PCR, tiveram melhores resultados clínicos que aqueles que apenas atingiram o nível mais baixo quer do marcador inflamatório ou da lipoproteína aterogénica {1}[2](Fig. 241-5){3}[4].	Confirmed
534	Similar analyses of stud- ies of statin treatment in patients after acute coronary syndromes showed the same pattern.	Análises semelhantes de estudos com tratamento de estatina em doentes após síndromes coronárias agudas mostraram o mesmo padrão.	Confirmed
535	The anti-inflammatory effect of statins appears independent of LDL lowering, as these two variables corre- lated very poorly in individual subjects in multiple clinical trials.{1}	O efeito anti-inflamatório das estatinas parece independente da redução de LDL, uma vez que, em vários ensaios clínicos, estas duas variáveis correlacionam-se muito pouco em sujeitos individuais.{1}	Confirmed
536	[1]Lifestyle modification{2}	[1]Alteração no estilo de vida{2}	Confirmed
537	[1]The prevention of atherosclerosis presents a long-term challenge to all health care professionals and for public health policy.	[1]A prevenção da aterosclerose apresenta um desafio a longo prazo para todos os profissionais de saúde e para a política de saúde pública.	Confirmed
538	Both individual practitioners and organizations providing health care should strive to help patients optimize their risk factor	Tanto os profissionais como as organizações que forneçam cuidados de saúde devem esforçar-se por ajudar os doentes a	Confirmed

	profiles long before atherosclerotic disease becomes manifest.	otimizarem os seus perfis de fatores de risco, muito antes da doença aterosclerótica se manifestar.		
539	The current accumulation of cardiovascular risk in youth and in certain minority populations presents a particularly vexing concern from a public health perspective.{1}	De uma perspectiva de saúde pública, a atual acumulação de risco cardiovascular na juventude e em determinadas populações minoritárias apresenta uma preocupação particularmente incomodativa.{1}		Confirmed
540	{1}The care plan for all patients seen by internists should include measures to assess and minimize cardiovascular risk.	{1}O plano de cuidados para todos os doentes vistos por internistas deve incluir medidas para avaliar e minimizar o risco cardiovascular.		Confirmed
541	Physicians must counsel patients about the health risks of tobacco use and provide guidance and resources regarding smoking cessation.	Os médicos devem aconselhar os doentes sobre os riscos do tabagismo para a saúde e oferecer orientação e recursos para deixar de fumar.		Confirmed
542	Similarly, physicians should advise all patients about prudent dietary and physical activity habits for maintaining ideal body weight.	Da mesma forma, os médicos também devem aconselhar todos os doentes a desenvolverem hábitos de atividade física e dietéticos prudentes para manterem um peso corporal ideal.		Confirmed
543	Both National Institutes of Health (NIH) and AHA state- ments recommend at least 30 minutes of moderate-intensity physical activity per day.	As declarações, tanto do National Institutes of Health (NIH) e da AHA, recomendam pelo menos 30 minutos de atividade física de intensidade moderada por dia.		Confirmed
544	Obesity, particularly the male pattern of centripetal or visceral fat accumulation, can contribute to the ele- ments of the metabolic syndrome (Table 241-3).	A obesidade, em particular o padrão masculino de acumulação de gordura visceral ou centrípeta, pode contribuir para os elementos da síndrome metabólica (Tabela 241-3).		Confirmed
545	Physicians should encourage their patients to take personal responsibility for behavior related to modifiable risk factors for the development of premature atherosclerotic disease.	Os médicos devem encorajar os seus doentes a tomarem responsabilidade pessoal pelo comportamento relacionado com os fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento prematuro da doença aterosclerótica.		Confirmed
546	Conscientious counseling and patient edu- cation may forestall the need for pharmacologic measures intended to reduce coronary risk.{1}	Um aconselhamento consciente e a educação dos doentes pode evitar a necessidade de medidas farmacológicas para reduzir o risco coronário.{1}		Confirmed
547	<b>{1}Issues in risk assessment{2}</b>	<b>{1}Problemas na avaliação do risco{2}</b>		Confirmed
548	{1}A growing panel of markers of coronary risk presents a perplexing array to the practitioner.	{1}Um painel crescente de marcadores de risco coronário apresenta uma gama desconcertante para o profissional.		Confirmed
549	Markers measured in peripheral blood include size fractions of LDL particles and concentrations of homocysteine, Lp(a), fibrinogen, CRP, PAI-1, myeloperoxidase, and lipoprotein-associated phospholipase A{1}[2]2{3}[4], among many others.	Os marcadores medidos no sangue periférico incluem frações de tamanho das partículas LDL e concentrações de homocisteína, Lp(a), fibrinogénio, PCR, PAI-1, mieloperoxidase e lipoproteína associada a fosfolipase A{1}[2]2{3}[4], entre muitos outros.		Confirmed
550	In general, such specialized tests add little to the information available from a careful history and physical examination combined with measurement of a plasma lipo-{1}	Em geral, esses testes especializados adicionam pouco à informação disponível de um histórico cuidado e exame físico combinados com a medição do perfil das lipoproteínas{1}		Confirmed
551	{1}protein profile and fasting blood glucose.	{1}do plasma e a glicose em jejum.		Confirmed
552	The high-sensitivity CRP measurement may well prove an exception in view of its robustness in risk prediction, ease of reproducible and standardized measure-{1}	A medição da PCR de alta sensibilidade pode provar ser uma exceção devido à sua robustez na predição do risco, facilidade de reproduzir e medição uniformizada{1}		Confirmed



553	[1]ment, relative stability in individuals over time, and, most impor- tant, ability to add to the risk information disclosed by standard measurements such as the components of the Framingham risk score (Fig. 241-4).	[1], relativa estabilidade nos indivíduos ao longo do tempo e principalmente, à capacidade de adicionar algo à informação de risco disponibilizada pelas medições padrão como os componentes da pontuação Framingham de risco (Fig. 241-4).		Confirmed
554	The addition of information regarding a family history of premature atherosclerosis in parents (a simply obtained indicator of genetic susceptibility), together with the marker of inflammation hsCRP, permits correct reclassification of risk in individuals—especially those whose Framingham scores place them at intermediate risk.	A adição de informação relativa ao histórico familiar de aterosclerose prematura nos pais (um indicador de simples obtenção de suscetibilidade genética), juntamente com o marcador de inflamação hsCRP, permite uma correta reclassificação do risco em indivíduos—especialmente aqueles que foram colocados no nível de risco intermédio pelas pontuações Framingham.		Confirmed
555	Current advisories, however, recom- mend the use of the hsCRP test only in individuals in this CHD event risk group (10–20%, 10-year risk).{1}	No entanto, as indicações atuais recomendam a utilização do teste hsCRP apenas para os indivíduos deste grupo de risco de eventos DAC (10–20%, risco a 10 anos).{1}		Confirmed
556	[1][2]Available data do not support the use of imaging studies to screen for subclinical disease (e.g., measurement of carotid-intima/media thick- ness, coronary artery calcification, and use of computed tomographic coronary angiograms).	[1][2]Os dados disponíveis não apoiam a utilização de estudos de imagem para procurar doença subclínica (por exemplo, medição da espessura da carótida íntima/média, calcificação da artéria coronária e utilização de angiografia coronária por tomografia computadorizada).		Confirmed
557	Inappropriate use of such imaging modali- ties may promote excessive alarm in asymptomatic individuals and prompt invasive diagnostic and therapeutic procedures of unproven value.	A utilização inadequada de tais modalidades de imagiologia pode promover um excesso de alarme em indivíduos assintomáticos e levar a um diagnóstico invasivo e procedimentos terapêuticos de valor não comprovado.		Confirmed
558	Widespread application of such modalities for screening should await proof that clinical benefit derives from their application.{1}	A difusão da aplicação dessas modalidades de rastreio deve aguardar provas de que da sua aplicação derivam benefícios clínicos.{1}		Confirmed
559	[1]CHAPTER 241[2]{3}[4]The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis{5}	[1]CAPÍTULO 241[2]{3}[4]Patogenia, Prevenção e Tratamento da Aterosclerose{5}		Confirmed
560	[1]Progress in human genetics holds considerable promise for risk prediction and for individualization of cardiovascular therapy.	[1]Os progressos em genética humana são consideravelmente promissores para a previsão de risco e para a individualização da terapia cardiovascular.		Confirmed
561	Many reports have identified single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in candidate genes as predictors of cardiovascular risk.	Muitos relatórios identificaram polimorfismos de nucleótido simples (SNPs) em genes candidatos como prognosticadores de risco cardiovascular.		Confirmed
562	To date, the validation of such genetic markers of risk and drug responsiveness in multiple populations has often proved disap- pointing.	Até à data, a validação desses marcadores genéticos de risco e resposta à medicação tem-se revelado, em várias populações e com frequência, desapontante.		Confirmed
563	The advent of technology that permits relatively rapid and inexpensive genome-wide screens, in contrast to most SNP studies, has led to identification of sites of genetic variation that do reproducibly indicate heightened cardiovascular risk (e.g., chromosome 9p21).	O aparecimento de tecnologia que permite obter rastreios ao genoma relativamente rápidos e de baixo custo, em contraste com a maioria dos estudos SNP, levou à identificação de locais de variação genética que indicam reprodutivelmente um risco cardiovascular aumentado (por exemplo, o cromossoma 9p21).		Confirmed

564	The results of genetic studies should identify new potential therapeutic targets (e.g., the enzyme mutated in autosomal dominant hypercholesterolemia, abbreviated {1}[2]PCSK9{3}[4]) and may lead to genetic tests that help refine cardiovascular risk assessment in the future.{1}	Os resultados dos estudos genéticos devem identificar novos alvos potencialmente terapêuticos (por exemplo, a enzima mutada na hipercolesterolemia autossômica dominante, abreviada {1}[2]PCSK9{3}[4]) e podem levar a testes genéticos que ajudem a refinar a avaliação do risco cardiovascular no futuro.{1}		Confirmed
565	<b>[1]THE CHALLENGE OF IMPLEMENTATION:</b>	<b>[1]O DESAFIO DA IMPLEMENTAÇÃO:</b>		Confirmed
566	<b>CHANGING PHYSICIAN AND PATIENT BEHAVIOR{1}</b>	<b>ALTERAR O COMPORTAMENTO DO MÉDICO E DO DOENTE{1}</b>		Confirmed
567	[1]Despite declining age-adjusted rates of coronary death, cardiovascular mortality worldwide is rising due to the aging of the population, and the subsiding of communicable diseases and increased prevalence of risk factors in developing countries.	[1]Apesar da redução das taxas ajustadas à idade da morte coronária, a mortalidade cardiovascular mundial está a aumentar devido ao envelhecimento da população, a diminuição de doenças transmissíveis e a prevalência aumentada de fatores de risco em países em desenvolvimento.		Confirmed
568	Enormous challenges remain regarding translation of the current evidence base into practice.	Continuam a existir enormes desafios relativamente à tradução da base factual atual para a prática.		Confirmed
569	Physicians must learn how to help individuals adopt a healthy lifestyle in a culturally appropriate manner and to deploy their increasingly powerful pharmacologic tools most economically and effectively.	Os médicos têm de aprender a ajudar os indivíduos a adotar um estilo de vida saudável de uma forma culturalmente apropriada e a utilizar as suas ferramentas farmacológicas, cada vez mais fortes, com mais eficiência e economicamente.		Confirmed
570	The obstacles to implementation of current evidence-based prevention and treatment of atherosclerosis involve economics, education, physician awareness, and patient adherence to recommended regimens.	Os obstáculos à implementação da prevenção e tratamento, atuais e com base científica, da aterosclerose envolvem a economia, educação, conhecimento por parte do médico e adesão do doente aos regimes recomendados.		Confirmed
571	Future goals in the treatment of atherosclerosis should include more widespread implementation of the current evidence-based guidelines regarding risk factor management and, when appropriate, drug therapy.{1}	Os objetivos futuros para o tratamento da aterosclerose devem incluir uma implementação mais difundida das diretrizes atuais com base científica relativamente à gestão dos fatores de risco e quando apropriado, terapia medicamentosa.{1}		Confirmed
572	<b>[1][2][3]FURTHER READINGS{4}</b>	<b>[1][2][3]LEITURAS ADICIONAIS{4}</b>		Confirmed
573	<b>[1]Alberti KG et al:</b>	<b>[1]Alberti KG et al:</b>		Confirmed
574	Harmonizing the metabolic syndrome:	Harmonizing the metabolic syndrome:		Confirmed
575	A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.	A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.		Confirmed
576	Circulation 120:1640, 2009{1}	Circulation 120:1640, 2009.{1}		Confirmed (97%)
577	<b>[1]D'Agostino RB et al:</b>	<b>[1]D'Agostino RB et al:</b>		Confirmed
578	General cardiovascular risk profile for use in primary care:	General cardiovascular risk profile for use in primary care:		Confirmed
579	The Framingham Heart Study.	The Framingham Heart Study.		Confirmed
580	Circulation 117:743, 2008{1}	Circulation 117:743, 2008.{1}		Confirmed (98%)
581	<b>[1][2]Delahoy PJ et al:</b>	<b>[1][2]Delahoy PJ et al:</b>		Confirmed

582	The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes:	The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes:		Confirmed
583	An updated meta-analysis.	An updated meta-analysis.		Confirmed
584	Clin Ther 31:236, 2009{1}	Clin Ther 31:236, 2009{1}		Confirmed
585	<b>[1]PART 10{2}</b>	<b>[1]PARTE 10{2}</b>		Confirmed
586	[1]Hamsten A, Eriksson P:	[1]Hamsten A, Eriksson P:		Confirmed
587	Identifying the susceptibility genes for coronary artery disease:	Identifying the susceptibility genes for coronary artery disease:		Confirmed
588	From hyperbole through doubt to cautious optimism.	From hyperbole through doubt to cautious optimism.		Confirmed
589	J Intern Med 263:538, 2008{1}	J Intern Med 263:538, 2008{1}		Confirmed
590	[1]Libby P et al:	[1]Libby P et al:		Confirmed
591	Inflammation in atherosclerosis:	Inflammation in atherosclerosis:		Confirmed (65%)
592	From pathophysiology to practice.	From pathophysiology to practice.		Confirmed
593	J Am Coll Cardiol 54:2129, 2009{1}	J Am Coll Cardiol 54:2129, 2009{1}		Confirmed
594	[1]Mosca L et al:	[1]Mosca L et al:		Confirmed
595	Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women:	Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women:		Confirmed
596	2007 update.	atualização de 2007.		Confirmed
597	Circulation 115:1481, 2007{1}	Circulation 115:1481, 2007.{1}		Confirmed (99%)
598	[1]Ridker PM et al:	[1]Ridker PM et al:		Confirmed
599	C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction:	C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction:		Confirmed
600	The Reynolds Risk Score for men.	The Reynolds Risk Score for men.		Confirmed
601	Circulation 118:2243, 2008{1}	Circulation 118:2243, 2008.{1}		Confirmed (99%)
602	[1]Shao B, Heinecke JW:	[1]Shao B, Heinecke JW:		Confirmed
603	HDL, lipid peroxidation, and atherosclerosis.{1}	HDL, lipid peroxidation, and atherosclerosis.{1}		Confirmed
604	[1][2]J Lipid Res 50:599, 2009{3}	[1][2]J Lipid Res 50:599, 2009{3}		Confirmed
605	[1]Disorders of the Cardiovascular System{2}	[1]Disorders of the Cardiovascular System{2}		Confirmed
606	[1][2][3]1983[4]	[1][2][3]1983[4]		Confirmed (73%)
607	[1][2][3]1984[4]	[1][2][3]1984[4]		Confirmed (99%)